

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Бровко Михаил Юрьевич

**Факторы риска неблагоприятного течения, лечение и прогноз  
COVID19-ассоциированной пневмонии у госпитализированных пациентов**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

Авдеев Сергей Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Моисеев Сергей Валентинович

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1 Эпидемиология COVID-19 .....	16
1.2 Патогенез COVID-19 .....	18
1.3 Клинические проявления COVID-19 .....	21
1.4 Факторы, ассоциированные с тяжелым течением SARS-CoV-2 инфекции.....	27
1.5 Летальность пациентов с COVID-19 .....	29
1.6 Факторы, ассоциированные с летальным исходом у пациентов с COVID-19 .....	31
1.7 Лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 .....	37
1.8 Дистанционные консультативные центры .....	42
1.9 Роль вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19.....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	52
2.1 Госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.....	52
2.1.1 Характеристика выборки пациентов, госпитализированных в Университетскую клиническую больницу №3 Сеченовского Университета .....	52
2.1.2 Проспективное наблюдательное исследование по анализу факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19.....	53
2.1.3 Многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование TOFA-COV-2 .....	54
2.1.4 Исходы SARS-CoV-2 инфекции среди пациентов Госпиталя Сеченовского Университета .....	56
2.2 Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реаниматологии для взрослых (ФДРКЦ) на базе Сеченовского Университета .....	59
2.2.1 Создание Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реаниматологии для взрослых .....	59
2.2.2 Ретроспективное исследование по анализу факторов неблагоприятного прогноза у пациентов реанимационных отделений .....	60
2.3 Исследование переносимости векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ).....	63
2.4 Статистический анализ .....	64

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	67
3.1 Проспективное наблюдательное исследование по анализу факторов неблагоприятного прогноза у пациентов Госпиталя Сеченовского Университета .....	67
3.1.1 Клинико-демографические показатели у пациентов Госпиталя Сеченовского Университета .....	67
3.1.2 Факторы тяжелого течения SARS-CoV-2 пневмонии у пациентов нереанимационных отделений Госпиталя .....	80
3.1.3 Выживаемость больных Госпиталя Сеченовского Университета .....	83
3.1.4 Факторы риска летального исхода у пациентов нереанимационных отделений Госпиталя .....	85
3.1.5 Многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование TOFA-COV-2 .....	106
3.2 Ретроспективное исследование по анализу факторов неблагоприятного прогноза у пациентов Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реаниматологии для взрослых (ФДРКЦ) на базе Сеченовского Университета .....	122
3.2.1 Клинико-демографические показатели пациентов реанимационных отделений .....	122
3.2.2 Факторы тяжелого течения SARS-CoV-2 пневмонии у пациентов реанимационных отделений.....	137
3.2.3 Выживаемость пациентов реанимационных отделений .....	141
3.2.4 Факторы риска летального исхода у пациентов реанимационных отделений .....	142
3.3 Исследование переносимости векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ).....	157
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	166
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	182
ВЫВОДЫ .....	185
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	188
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	189
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	191
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Типовой протокол консультации с применением телемедицинских технологий для специалистов ФДРКЦ .....	219

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В декабре 2019 г. в Китае началась вспышка инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) и получившей название COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [180, 229]. Эта инфекция вскоре приобрела глобальный характер, охватив практически все страны земного шара и выдвинув большое количество новых – не только медицинских, но и социальных задач, требующих незамедлительного решения. За 2020 год в России отмечены две «волны» роста заболеваемости и смертности. «Первая волна» продлилась с марта по август 2020 года, а пиковые показатели заболеваемости и суточной смертности в этот период составили 10000-12000 и 100-200 случаев, соответственно [226]. Пиковые показатели заболеваемости и суточной смертности во «вторую волну», длившуюся с октября 2020 года до марта 2021 года, были выше и составили 28000-29000 и 500-600 случаев, соответственно.

У большинства пациентов новая коронавирусная инфекция протекала в легкой степени, хотя у некоторых пациентов вирусная пневмония осложнялась развитием острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), что влияло на выживаемость больных [65, 74, 78, 98, 217]. Другими факторами, оказывающими негативное влияние на прогноз заболевания являлись возраст заболевших и наличие сопутствующих патологий [54, 68, 173, 175]. Показатели летальности и спектр влияющих на нее факторов варьировались не только в разных странах, но и среди различных медицинских организаций внутри одной страны, поэтому большое значение имеет подробный анализ российской популяции пациентов с COVID-19 для обоснования активной тактики ведения.

Причину формирования ОРДС при SARS-CoV-2 инфекции связывают с гипервоспалительным ответом, сопровождающимся резким повышением концентрации в сыворотке крови различных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ)-1b, ИЛ-6, ИЛ-18 и интерферон-γ [105, 157].

Эффективное этиологическое лечение при COVID-19, способное предотвратить развитие избыточного иммунного ответа отсутствует. В клинической практике для лечения COVID-19 средней тяжести и тяжелого течения широко применяют глюкокортикостероиды (ГКС) и антицитокиновые препараты, в частности, ингибиторы ИЛ-6, которые были изучены в многочисленных наблюдательных и рандомизированных клинических исследованиях [62]. Учитывая относительно небольшое количество данных о применении антицитокиновой терапии у пациентов с COVID-19, основной фокус исследований преимущественно на пациентах с легкими формами заболевания, а также неоднозначность полученных результатов в отношении влияния на различные конечные точки, представляет интерес продолжение изучения эффективности этой группы препаратов в профилактике перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), смерти и оценки безопасности терапии у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

В настоящее время основные надежды в борьбе с пандемией связывают с вакцинацией. В различных исследованиях продемонстрировано снижение как заболеваемости, так и летальности среди вакцинированных пациентов [148, 206, 209]. Тем не менее, уровень вакцинации от COVID-19 среди населения России относительно невелик [202]. При этом, нерешительность в отношении вакцин выше среди пациентов с иммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) и их лечащих врачей из-за не вполне обоснованных опасений о побочных эффектах и рисках обострения основного заболевания. Хотя в мире накоплено достаточно данных о безопасности вакцинации пациентов с ИВРЗ [239], исследования, оценивающие эффективность и безопасность векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак, применяемой в нашей стране, у пациентов с ревматологическими заболеваниями еще не были обобщены.

## Степень разработанности темы исследования

Показатели летальности пациентов с COVID-19 значительно различаются в различных странах. Внегоспитальная летальность в Китае составила 2,3% [238], в клинике Мейо в США – 0,5% [173]. Летальность пациентов, госпитализированных в стационар, была выше, достигая максимума в отделениях реанимации – в клинике Мейо она составила 7,1-11,3% [173], в других стационарах США – 21-76,4% [74, 194], в Корее – 4,2% [176], в Англии – 26-37% [78], в Германии – 22-52,5% [122], в Италии – 48,3% [92]. По сводным данным, к факторам, ассоциирующимся с развитием летального исхода, относится более старший возраст, мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний [13, 54, 68, 173, 175]. В отдельных работах негативное влияние сопутствующих заболеваний на выживаемость больных SARS-CoV-2 инфекцией нивелируется [156, 221]. Существующие различия обосновывают продолжение поиска более значимых ассоциаций клинических данных с исходами заболеваний, что позволяет в ранние сроки стратифицировать пациентов для выбора оптимальной тактики лечения.

Высокая летальность, наблюдаемая в первые месяцы пандемии, могла быть обусловлена и организационными недочетами оказания медицинской помощи, в частности недостаточным привлечением современных технологических возможностей. В то же время, необходимость проведения противоэпидемических мер способствовала ускоренному развитию телемедицинских технологий в некоторых странах, например в Китае [138] и США [190]. Напротив, в Италии [174, 220] и ряде других стран [88, 120, 198] реализовать все возможности телемедицины в короткие сроки от начала пандемии не удалось из-за отсутствия четкого законодательного регулирования дистанционных медицинских консультаций [174, 201]. В России по приказу Минздрава РФ № 171 от 16 марта 2020 г. оперативно организован Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реаниматологии для взрослых пациентов COVID-19 (ФДРКЦ) на базе Сеченовского Университета,

результаты работы которого к настоящему времени исчерпывающе не проанализированы [15].

С другой стороны, высокая летальность от COVID-19 в некоторых странах могла быть следствием исходного отсутствия лекарственных средств с доказанной эффективностью против данной инфекции. Это инициировало клинические исследования по применению в качестве патогенетической терапии COVID-19 ингибиторов интерлейкинов [75], ФНО [128], компонентов комплемента [46] и других иммуноопосредованных препаратов. Наибольшая эффективность продемонстрирована при использовании ингибиторов ИЛ-6 [25, 77]. С учетом влияния ингибиторов янус-киназ на ослабление провоспалительного каскада реакций, активируемых ИЛ-6, широко обсуждалась возможная эффективность их применения на амбулаторном этапе (с учетом доступности пероральных лекарственных форм). К настоящему времени опубликованы результаты только отдельных контролируемых рандомизированных исследований ингибиторов янус-киназ у пациентов с COVID-19 [100, 121].

На показатели летальности также оказывает влияние уровень охвата населения вакцинацией, в том числе больных ИВРЗ, имеющих высокую степень риска тяжелого течения при заражении инфекцией SARS-CoV-2. Данных по оценке безопасности отечественной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с ревматологическими заболеваниями ранее опубликовано не было.

### **Цель исследования**

Охарактеризовать клинические проявления пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у госпитализированных пациентов, оценить влияние на прогноз заболевания сопутствующих патологий и выбранной лечебной тактики.

## **Задачи исследования**

1. Описать демографические и клинико-лабораторные показатели пациентов с COVID-19, поступавших в Госпиталь для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией.

2. Проанализировать у госпитализированных пациентов структуру сопутствующих заболеваний и их влияние на исходы COVID-19-ассоциированной пневмонии.

3. Определить эффективность и безопасность терапии ингибитором янускиназ тофацитинибом у госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

4. Установить факторы риска смерти у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, госпитализированных в реанимационные отделения.

5. Оценить летальность реанимационных больных с COVID-19 в зависимости от максимального уровня респираторной поддержки.

6. Оценить переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) пациентами с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями по сравнению с таковой в общей популяции.

7. Изучить роль телемедицины в улучшении качества оказания помощи пациентам с COVID-19, поступавшим в реанимационные отделения российских лечебных учреждений во время пандемии.

## **Научная новизна**

В исследовании на значительном клиническом материале – более 4000 пациентов – охарактеризован профиль больных, поступающих в стационар, а также пациентов с ОРДС, нуждающихся в интенсивной терапии за первые две волны пандемии COVID-19. Продемонстрирована тенденция к преобладанию пожилых (старше 71 года) пациентов с распространенной вирусной пневмонией,



нуждающихся в респираторной поддержке, с признаками высокой инфекционно-воспалительной активности заболевания на момент поступления, а также высокой частотой коморбидных заболеваний.

Впервые проанализированы результаты работы ФДРКЦ на базе Сеченовского Университета, благодаря созданию которого был обеспечен своевременный дистанционный доступ пациентов с COVID-19 к услугам квалифицированных врачей различных специальностей. Выявлено, что общая летальность реанимационных пациентов значительно увеличивалась при необходимости эскалации респираторной поддержки и достигала максимума у пациентов с признаками септического шока. Установлено, что структура факторов, ассоциированных с летальным исходом у пациентов реанимационных отделений России, сходна с таковой у пациентов отдельного инфекционного Госпиталя, что свидетельствует о единых механизмах прогрессирования заболевания.

Выявлены важнейшие предикторы летального исхода у больных с COVID-19 ассоциированной пневмонией, к которым относится более старший возраст, степень поражения легких по компьютерной томографии (КТ) на момент поступления, более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), тромбоцитов, Д-димера и креатинина и более низкий уровень лимфоцитов на момент поступления, а также наличие сопутствующих заболеваний, в первую очередь фибрилляции предсердий (ФП), сахарного диабета (СД) 2 типа и гемобластозов. Подтверждена важная роль мониторинга во время госпитализации уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина и ИЛ-6, поскольку нарастание этих показателей ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Получен первый в России опыт применения тофацитиниба у госпитализированных пациентов с COVID-19. Подтвержден благоприятный профиль безопасности терапии тофацитинибом, однако у пациентов с COVID-19 средне-тяжелого течения применение этого лекарственного препарата не имеет преимуществ перед другими терапевтическими тактиками.

Впервые в клинической практике обосновано применение вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с ИВРЗ. Изучены поствакцинальные нежелательные явления (НЯ) у пациентов с ИВРЗ в сравнении со здоровой контрольной группой. Оценена частота обострений ревматологических заболеваний после применения вакцины. Полученные результаты продемонстрировали удовлетворительную переносимость вакцины и низкую частоту рецидивов основного заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В клинических условиях на достаточно большой выборке пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией охарактеризован профиль пациентов, поступающих в Госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что позволило оптимизировать имеющиеся ограниченные ресурсы во время пандемии. Выявленные предикторы летального исхода у больных с COVID-19 (возраст, степень поражения легких по КТ, более высокий уровень СРБ, тромбоцитов, Д-димера и креатинина и более низкий уровень лимфоцитов на момент поступления, наличие ФП, СД 2 типа и гемобластозов) позволили стратифицировать пациентов при поступлении в стационар для применения наиболее активной лечебной тактики.

Охарактеризован успешный опыт работы ФДРКЦ на базе Сеченовского Университета. Полученные практические наработки могут быть применены в будущем не только в период пандемий, но и для повышения доступности услуг квалифицированных врачей различных специальностей в отдаленных регионах России.

Хорошая переносимость и патогенетическая обоснованность применения тофацитиниба при коронавирусной инфекции создает предпосылки использования данного препарата в группах больных с более легким течением COVID-19, однако его применение у пациентов с COVID-19 средне-тяжелого течения нецелесообразно.

В результате исследования апробировано применение вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с ИВРЗ. Доказана удовлетворительная переносимость вакцины и низкая частота рецидивов основного заболевания, что подтверждает необходимость и возможность вакцинации во всех группах пациентов, включая и пациентов с ИВРЗ.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В отдельном Госпитале для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией преобладают полиморбидные пациенты пожилого и старческого возраста с распространенной вирусной пневмонией (более 50% площади легких у 71% пациентов), отличающиеся высокой летальностью – 9,3% вне зависимости от пола, которая увеличивалась с возрастом: в возрасте старше 60 лет в 2,1 раза выше (95% ДИ 1,1-4,4), чем в более молодом возрасте.

2. Среди пациентов нереанимационных отделений риск летального исхода при наличии сахарного диабета повышается в 1,7 раз (95% ДИ 1,1-2,7), опухолевых заболеваний крови – в 2,1 раз (95% ДИ 1,1-3,9); кроме того, с увеличением риска смерти ассоциируется повышение на момент госпитализации сывороточного уровня С-реактивного белка и креатинина, а также ферритина, ЛДГ, ИЛ-6 и глюкозы.

3. Терапия тофацитинибом характеризуется благоприятным профилем безопасности, однако не уменьшает риск наступления комбинированной конечной точки (смерть или перевод на ИВЛ) у пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней тяжести (ОР 0.92; 95% ДИ 0,33-2,56).

4. COVID-19-ассоциированная пневмония имеет быстро прогрессирующее течение, являясь основной причиной смерти пациентов. В реанимационных отделениях летальность больных SARS-Cov-2 инфекцией достигает 86,2%. Риск смерти сопряжен с возрастом старше 50 лет, мужским полом и наличием таких заболеваний, как инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях

в анамнезе (ОР 1,24, 95% ДИ 1,05-1,46), сахарный диабет 2 типа (ОР 1,27, 95% ДИ 1,11-1,46) и ожирение (ОР 1,28, 95% ДИ 1,11-1,48).

5. В условиях пандемии в такой территориально обширной стране, как Российская Федерация, и ограниченных лечебно-диагностических возможностей, в том числе кадрового дефицита, телемедицина позволяет обеспечить своевременный дистанционный доступ к консультативным услугам квалифицированных врачей различных специальностей.

6. Применение вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов из группы риска, в частности с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, сопоставимо по безопасности с применением данной вакцины у лиц без ревматических заболеваний.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, именно пунктам 2, 3, 4 и 5.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность результатов и выводов исследования подтверждается применением комплексных методов теоретического и эмпирического исследования, репрезентативностью выборки – достаточный клинический материал: 1898 проспективно отслеженных пациентов (из которых 1514 – в наблюдательной части, 384 – в многоцентровом нерандомизированном контролируемом исследовании TOFA-COV-2), а также 2240 пациентов в ретроспективной части (1915 пациентов ФДРКЦ, 325 – в исследовании по оценке переносимости и безопасности вакцины Гам-Ковид-ВАК); использованием современных диагностических методик и статистической обработкой материала в

лицензионной программе IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США), а также на языке Python версии 3.9.12 (PSF, США) в среде разработки Jupyter Notebook.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Научном конгрессе Европейского респираторного общества ERS в г. Барселона (European Respiratory Society ERS International Congress 2021, virtual).

Апробация результатов работы состоялась 14 февраля 2023 года на заседании научно-практической конференции кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации используются в лечебной работе всех отделений Госпиталя для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ФДРКЦ на базе Сеченовского Университета во время пандемии, а также используются в настоящее время по мере необходимости в работе УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), прежде всего отделения профпатологии и пульмонологии. Акт №.201 от 10.02.2023.

Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс и включены в материалы лекций и практических занятий для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Акт № 200 от 10.02.2023.

### **Личный вклад автора**

Вклад автора диссертации заключается в определённом лично исследователем направлении научной работы, формулировке целей, задач и плана исследования. Осуществляя лечебную деятельность, непосредственно принимал участие в практической реализации поставленных задач (набор пациентов, клиническое обследование, участие в телемедицинских консультациях, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, обсуждение результатов в научных публикациях и их внедрение в практику). Автором освоены организационные аспекты создания Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реанимации, включая участие в разработке законодательной базы. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

### **Публикации**

По результатам исследования автором опубликовано 30 печатных работ, в том числе 14 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, 1 – иная публикация по теме диссертационного исследования, 5 публикаций в сборниках материалов зарубежных международных научных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 221 странице печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение полученных результатов», заключения, выводов, практических рекомендаций, списка

сокращений, приложений и списка литературы. Список литературы содержит 250 источников, из которых 37 отечественных и 213 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 31 рисунками, 52 таблицами, содержит 5 клинических наблюдений.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология COVID-19

Семейство Коронавирусов (Coronaviridae) представлено РНК-содержащими вирусами, вызывающими респираторную инфекцию различной степени тяжести как у людей, так и у животных, которые являются естественными хозяевами данного вируса [16, 73]. Коронавирусы подразделяются на четыре рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus. Именно род Betacoronavirus стал причиной нескольких эпидемий, произошедших в последние 20 лет.

В 2002 году в провинции Гуандун (Китай) была зафиксирована первая вспышка тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом (SARS-CoV) из рода Betacoronavirus [79, 248]. Десятилетие позднее в 2012 г. в Саудовской Аравии другой высокопатогенный штамм коронавируса (MERS-CoV) также из рода Betacoronavirus стал причиной новой эпидемии – ближневосточного респираторного синдрома [244]. Естественными хозяевами SARS-CoV и MERS-CoV являются летучие мыши [117, 131], а переносчиками циветы и одногорбые верблюды, соответственно [43, 99]. Эпидемия SARS-CoV инфекции стала причиной 8096 подтвержденных случаев и 774 летальных исходов в 37 странах мира [227]. С 2004 г. более не было зарегистрировано случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV. В отличие от этого MERS-CoV продолжает циркулировать в окружающей среде, спорадически вызывая новые случаи заболевания. К концу 2019 г. зафиксировано 2494 подтвержденных случая и 858 летальных исходов от MERS-CoV инфекции [16, 228].

С 8 декабря 2019 г. в городе Ухань (Китай) стали регистрировать случаи пневмонии неизвестной этиологии, а к 31 декабря 2019 г. власти провинции Хубэй оповестили ВОЗ о вспышке нового типа пневмонии тяжелого течения, осложняющейся развитием ОРДС [180, 229]. Большинство заболевших пациентов проживали или работали в окрестностях местного рынка морепродуктов, где



также в продаже находились экзотические животные, которые, по-видимому, и стали переносчиками нового вируса [65, 113, 150]. К 7 января 2020 г. из назофарингеальных мазков заболевших пациентов был выделен и идентифицирован возбудитель данной инфекции – новый коронавирус, геном которого более чем на 80% сходен с геномом SARS-CoV, в связи с чем новый коронавирус назван Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) [230, 250].

К 31 января 2020 г. по всему миру зарегистрировано 9826 новых подтвержденных случаев заболевания, вызванного SARS-CoV-2, и 213 случаев летального исхода, в связи с чем ВОЗ объявила вспышку инфекции чрезвычайной ситуацией международного значения [231]. Изначально случаи SARS-CoV-2 инфекции были преимущественно связаны с поездками в Китай, однако в конце февраля 2020 г. эпидемиологическая обстановка резко осложнилась в Южной Корее, Иране и Италии и уже к 11 марта 2020 г. ВОЗ охарактеризовала сложившуюся ситуацию как пандемию, зафиксировав более 118000 подтвержденных случаев SARS-CoV-2 инфекции и более 4000 летальных исходов по всему миру [232]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ новая коронавирусная инфекция была названа COVID-19 (Coronavirus disease 2019).

В Российской Федерации первый случай новой коронавирусной инфекции был зафиксирован 2 марта 2020 г. [32]. Уже к маю 2020 г. случаи SARS-CoV-2 инфекции были зарегистрированы более чем в 200 странах, а общее число инфицированных в России превысило 140000 случаев [233]. За 2020 год в России отмечено две «волны» роста заболеваемости и смертности. «Первая волна» продлилась с марта по август 2020 года, а ее пик пришелся на апрель-май 2020 г., когда число новых подтвержденных случаев COVID-19 в сутки составляло 10000-12000, а показатели суточной смертности были в диапазоне 100-200 случаев [226].

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [28]. В связи с этим по всему миру были введены строгие карантинные ограничения, что способствовало временному сдерживанию распространения инфекции. Однако с

неизбежным ослаблением санитарно-эпидемиологических мер вновь регистрировался рост заболеваемости («второй волны»), которая в России началась вместе с осенне-зимним сезоном к октябрю 2020 года и продлилась до марта 2021 года, с пиковыми показателями в ноябре-декабре 2020 года. Во время «второй волны» в Российской Федерации отмечено более тяжелое течение SARS-CoV-2 инфекции, а количество новых подтвержденных случаев COVID-19 в сутки и показатели суточной смертности значительно увеличились и составили 28000-29000 и 500-600 случаев, соответственно [226]. На конец марта 2021 г., по прошествии года после объявления пандемии COVID-19, в РФ зарегистрировано суммарно 4,5 млн подтвержденных случаев заболевания и более 98 тысяч летальных исходов [226].

Таким образом, хотя общая летальность от SARS-CoV-2 инфекции значительно ниже, чем летальность, зарегистрированная во время эпидемий SARS-CoV и MERS-CoV-инфекций, вирулентность COVID-19 значительно превышает таковую предыдущих видов коронавирусов, вследствие чего абсолютное количество летальных исходов от SARS-CoV-2 инфекции оказалось экстремально высоким во всех странах. Этот факт, по-видимому, обусловлен особенностями патогенеза. Так, в работе Wrapp показано, что белок S нового SARS-CoV-2, необходимый для проникновения в клетки, имеет в 10-20 раз большее сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), чем белок S SARS-CoV, что может быть одним из объяснений высоких темпов распространения COVID-19 по всему миру [236].

## 1.2 Патогенез COVID-19

Источником SARS-CoV-2 инфекции является больной человек, в том числе, находящийся в инкубационном периоде заболевания, и бессимптомный носитель [64, 179]. Наиболее контагиозным является больной человек в последние два дня инкубационного периода и первые дни болезни. SARS-CoV-2 передается

воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями [151]. Входные ворота вируса – эпителий верхних дыхательных путей, желудка и кишечника.

Как указывалось выше, для проникновения в клетки ключевое значение имеет вирусный белок S (spike protein), который взаимодействует с АПФ2, выступающим в роли рецептора и расположенного на поверхности альвеолоцитов 2 типа и клеток других тканей [139, 151, 181, 187]. АПФ2 обладает протективными свойствами в отношении легочной ткани. Так, в экспериментальных работах продемонстрировано, что уменьшение количества АПФ2, наблюдаемое при воздействии на него вирусного белка S, приводит к развитию ОРДС [115, 130]. В связи с этим высказывались предположения, что блокаторы РААС могут ухудшать течение SARS-CoV-2 инфекции или, напротив, оказывать защитный эффект [214]. В опубликованном мета-анализе, обобщившем 18 публикаций и 17 тыс. больных COVID-19, продемонстрировано, что применение блокаторов РААС снижало риск наступления летального исхода, перевода в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), необходимость в инициации ИВЛ или развитие ОРДС, на 16% [52]. В другой работе, опубликованной в Великобритании, включены более 19 тыс. пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, 1286 из которых нуждались в лечении с условиях ОРИТ [108]. По сравнению с группой контроля (более 8 млн пациентов) в результате применения ингибиторов АПФ и БРА отмечено достоверное уменьшение риска развития COVID-19 (на 29% и 37%, соответственно), однако не обнаружено влияния на вероятность перевода в ОРИТ пациентов, госпитализированных в стационар по поводу SARS-CoV-2 инфекции. Таким образом, ответ на вопрос о потенциальном влиянии блокаторов РААС на более тяжелое течение COVID-19 неоднозначен.

Кроме того, для проникновения вируса внутрь клетки необходима трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2), которая расщепляет белок S и инициирует процесс переноса [109]. Трансмембранная сериновая протеаза 2 и АПФ2 экспрессируются практически во всех тканях и органах человека, а именно, в слизистой оболочке полости рта и носа, легких, коже, желудочно-кишечном

тракте, головном мозге, лимфатических узлах, селезенке, костном мозге, почках и печени, что объясняет разнообразные клинические проявления COVID-19.

Учитывая тропизм SARS-CoV-2 к клеткам иммунной системы, высказывалась идея о существовании дополнительных рецепторов и ко-рецепторов вируса кроме АПФ2 и TMPRSS2. Было показано, что в клетках с малой экспрессией АПФ2 проникновение вируса происходит через рецепторы CD147 [218]. В ранее опубликованной работе SARS-CoV был выявлен в лимфоцитах и моноцитах пациентов при проведении аутопсии [97], в связи с чем обнаруженная роль CD147 в проникновении SARS-CoV-2 позволяет сформулировать возможное объяснение развития у пациентов лимфопении [188, 218].

Репликация SARS-CoV-2 оказывает цитопатическое действие на клетки, вызывая их пироптоз – провоспалительную форму апоптоза, что индуцирует синтез ИЛ-1 $\beta$  и других провоспалительных цитокинов, концентрация которых повышена у пациентов с COVID-19 [113].

Крайне тяжелая форма COVID-19 с прогрессирующим поражением легких и развитием ОРДС связана с гипериммунным воспалительным ответом, который сопровождается выбросом различных цитокинов, так называемый «цитокиновый шторм» [157]. Патогенетическими субтипами «цитокинового шторма» являются первичный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), синдром активации макрофагов (САМ) и синдром высвобождения цитокинов (например, как осложнение CAR-T-клеточной терапии онкологических заболеваний) [22, 72]. В основе патогенеза синдрома выброса цитокинов лежит патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета [22]. В результате патологической активации происходит дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных и противовоспалительных цитокинов и хемокинов: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИФН $\gamma$ -индуцируемый белок 10, ИФН $\alpha$  и ИФН $\beta$ ,

моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1 $\alpha$  (МВБ1 $\alpha$ ) [105, 157, 208]. В отличие от других типов «цитокинового шторма» при COVID-19-индуцированном варианте основным органом-мишенью являются легкие. Показано, что у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией при морфологическом исследовании в легких выявляют диффузное повреждение альвеол с формированием гиалиновых мембран, капиллярных микротромбов, геморрагий и массивную инфильтрацию лимфоцитами, нейтрофилами и макрофагами [84, 241].

Таким образом, идентификация генома вируса и четкое понимание патогенеза SARS-CoV-2 инфекции позволяет выделить потенциальные мишени как для лекарственного воздействия на SARS-CoV-2, так и для эффективного купирования синдрома выброса цитокинов.

### **1.3 Клинические проявления COVID-19**

У большинства пациентов COVID-19 протекает в легкой или даже бессимптомной форме. Инкубационный период составляет, в среднем, от 2 до 14 суток. [78, 238].

Наиболее частыми симптомами SARS-CoV-2 инфекции является лихорадка и респираторные проявления, такие как одышка, сухой или влажный кашель. Несколько реже у пациентов наблюдают катаральные явления, синдром интоксикации (миалгии, артралгии, головную боль, головокружение), боль в грудной клетке и желудочно-кишечные расстройства, такие как абдоминалгии, рвота и диарея [65, 74, 78, 98, 217]. У большинства пациентов наблюдают только респираторные симптомы, в трети случаев в дебюте заболевания пациенты отмечают сочетание респираторных симптомов и желудочно-кишечных расстройств. У небольшой доли пациентов (4%) SARS-CoV-2 инфекция может дебютировать изолированно желудочно-кишечными проявлениями [78]. Диарея у пациентов с COVID-19 обусловлена не только с действием самого вируса, но и лекарственными препаратами, в первую очередь применением антибиотиков.

Этот симптом выявляется реже у пациентов, получающих различные пробиотические препараты [118]. Половина пациентов с COVID-19 на ранних стадиях заболевания отмечает нарушение обоняния (53%) и вкуса (44%), что ассоциируется с лучшим прогнозом заболевания [184, 210].

Около половины больных SARS-CoV-2 инфекцией нуждаются в стационарном лечении [178]. Основными причинами госпитализации являются трудно купируемый лихорадочный синдром и развитие дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки. По данным крупнейшего английского исследования, включившего 20133 пациентов с COVID-19, на момент госпитализации в стационар более половины пациентов (55%) нуждались в проведении высокопоточной кислородотерапии, 16% пациентов потребовалось проведение неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) и 10% пациентов было необходимо проведение ИВЛ для поддержания нормальной концентрации кислорода в крови [78].

Другими показаниями к стационарному лечению является более старший возраст пациентов и наличие сопутствующих заболеваний [16]. По данным крупных популяционных исследований, проведенных в различных странах, большинство пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, нуждавшихся в госпитализации, были мужского пола, более старшего возраста (в среднем > 60 лет), а также чаще имели различные сопутствующие заболевания [53, 78, 156]. Так, по данным проспективного исследования, включившего 20 тыс. пациентов с COVID-19, госпитализированных в 208 стационаров Англии, наиболее часто выявляли следующие сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистые заболевания [ССЗ] (30,9%), компенсированный СД 2 типа (20,7%), хроническую обструктивную болезнь легких [ХОБЛ] (17,7%), хроническую болезнь почек [ХБП] (16,2%) и БА (14,5%). У каждого десятого пациента отмечали ожирение (10,5%), онкологические (10,0%) или ревматологические заболевания (9,8%), ВИЧ-инфекцию регистрировали менее чем у 1% пациентов. И только у четверти госпитализированных больных не было выявлено сопутствующих заболеваний [78]. В американской работе, включившей 5566 пациентов, сопутствующие

заболевания также чаще выявляли у пациентов, нуждавшихся в стационарном лечении, по сравнению с пациентами, получавшими лечение амбулаторно (79,7% против 32,2%). Наиболее распространенными коморбидными состояниями у госпитализированных больных и больных на амбулаторном лечении были ССЗ (70,6% против 44,8%), СД (34,7% против 9,7%) и ХБП (21,2% против 2,6%), частота которых была статистически значимо выше в первой группе [178].

У пятой части пациентов отмечается крайне тяжелое течение COVID-19, осложняющееся развитием ОРДС и требующее лечения в условиях ОРИТ [65, 74, 78, 173, 217, 238]. В среднем, срок от дебюта заболевания до развития ОРДС, требующего лечения в условиях ОРИТ составляет 10 дней. При анализе более 70 тыс. случаев SARS-CoV-2 инфекции, которые были зарегистрированы в Ухани, легкое течение инфекции наблюдали у 81% больных, а у каждого 5-го инфицированного отмечали тяжелое (14%) или крайне тяжелое (5%) течение заболевания, характеризующееся развитием ОРДС, требующего проведения ИВЛ, а также полиорганной недостаточности и/или септического шока [238]. Подобные данные о частоте тяжелых форм SARS-CoV-2 инфекции получены и в других странах. Так, в США при анализе более 64 тыс. пациентов с COVID-19 в 19,4% случаев потребовалась госпитализация в ОРИТ, а в 15,9% случаев – проведение ИВЛ [196]. В исследовании клиники Мейо среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, 23,2% нуждались в проведении НИВЛ и 29,9% – в ИВЛ [173]. В Германии из 10 тыс. пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией в 13% случаях потребовалось проведение ИВЛ [122]. В итальянском исследовании, включившем 1591 пациента, госпитализированных в ОРИТ, где значительная часть пациентов была пожилого возраста, частота потребности в проведении ИВЛ достигала 88% [93].

Развитие терминальной дыхательной недостаточности, требующей проведения ЭКМО отмечается у 1-3% пациентов при анализе среди общего числа инфицированных SARS-CoV-2 [65, 93, 217] и достигает 4,5-10% при анализе среди пациентов с крайне тяжелым течением заболевания, госпитализированных в ОРИТ [66, 173, 242]. У части пациентов (3%) течение заболевания осложняется

развитием острого повреждения почек (ОПП) [65]. Среди пациентов с крайне тяжелым течением заболевания, госпитализированных в ОРИТ, частота ОПП достигает 30%, а каждый пятый пациент нуждается в проведении заместительной почечной терапии [66, 173, 221, 242]. Однако в нереанимационных отделениях ОПП также является нередким осложнением, развитие которого ассоциировано с неблагоприятными исходами COVID-19 [33, 37, 165]. Другими внелегочными осложнениями SARS-CoV-2 инфекции у пациентов в критическом состоянии являются сепсис (33%), септический шок (11%), ОКС (8%), неврологические нарушения (7%) и венозные тромбозы (4%) [196].

К поздним симптомам SARS-CoV-2 инфекции относят синдром «пост-COVID-19», который по определению ВОЗ представляет состояние, возникающее в течение 3 месяцев после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции и сохраняющееся в течение 2 и более недель в отсутствие других очевидных заболеваний [234]. Одним из наиболее прогностически важных проявлений синдрома «пост-COVID-19» является развитие организуемой пневмонии, как варианта интерстициальной пневмонии. К настоящему времени опубликованы только единичные наблюдения этого осложнения у пациентов после перенесенного COVID-19 [1, 85, 243]. Однако развитие организуемой пневмонии описывали и ранее после других перенесенных вирусных пневмоний, в частности после SARS-CoV инфекции [114]. У части переболевших пациентов выявляется стойкий когнитивный дефицит, выраженность которого может варьироваться от легкого снижения концентрации до значимого ухудшения интеллектуальных функций. Ведущим механизмом в патогенезе когнитивных нарушений является гипоксия, кроме того, обсуждается роль прямого нейротропного действия вируса, нарушения гематоэнцефалического барьера при «цитокиновом шторме», развития васкулита церебральных сосудов [6, 185].

Неблагоприятный прогноз заболевания связан, преимущественно с развитием крайне тяжелой формы SARS-CoV-2 инфекции, осложняющейся ОРДС, вследствие «цитокинового шторма», который наблюдают к 8-9 суткам заболевания [113]. Универсальные критерии синдрома выброса цитокинов при



SARS-CoV-2 инфекции на настоящий момент отсутствуют. Предполагать данный синдром следует у больных SARS-CoV-2 пневмонией с вовлечением более 50% легочной ткани, снижением насыщения кислорода в крови ниже 93% и наличием стойкой лихорадки в сочетании с нарастающими признаками инфекционно-воспалительной активности, такими как увеличение концентрации СРБ, ферритина, ИЛ-6, креатинфосфокиназы, цитопении (тромбоцитопения и лимфопения), коагулопатией (тромбоцитопения в сочетании с низким уровнем фибриногена и повышенной концентрацией Д-димера) [127]. Трудности выявления пациентов с синдромом выброса цитокинов обусловлены и тем, что у некоторых пациентов длительная фебрильная лихорадка в начале заболевания может сопровождаться лишь незначительным повышением уровня СРБ, при этом заболевание имеет неуклонно прогрессирующее течение с тяжелым поражением легких [34].

Caricchio и соавт. предложили собственные критерии, позволяющие диагностировать «цитокиновый шторм» на основании изучения лабораторных маркеров и клинических проявлений более чем у 500 пациентов с COVID-19, [61]. По мнению авторов существующие критерии «цитокинового шторма», такие как HScore, критерии ГЛГ-2004 и САМ-2006, не позволяют выявить данное осложнение у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией. К критериям синдрома выброса цитокинов, связанного с COVID-19 авторы отнесли показатели, отражающие (1) воспаление, (2) гибель клеток и повреждение тканей и (3) преренальные электролитные нарушения (Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии «цитокинового шторма» при COVID-19 [61]

<b>Обязательные критерии (необходимо наличие всех)</b>	
Симптомы COVID-19	+
ПЦР на SARS-CoV-2	±
Матовые стекла на КТ	+
Ферритин	>250 нг/мл
СРБ	>46 мг/л
<b>И (один показатель из каждого кластера)</b>	
Кластер I	
Альбумин	<28 г/л
Лимфоциты, %	<10,2
Абсолютное число нейтрофилов	>11400 в мм <sup>2</sup>
Кластер II	
АЛТ	>60 ед/д
АСТ	>87 ед/л
D-димер	>4,930 нг/мл
ЛДГ	>416 ед/л
Тропонин I	>1,09 нг/мл
Кластер III	
Анионный разрыв	<6,8 ммоль/л
Хлориды	>106 ммоль/л
Калий	>4,9 ммоль/л
Отношение азот мочевины/креатинин	>29

Данные критерии были валидированы авторами на независимой выборке пациентов, показатели чувствительности и специфичности составили 0,85 (95% ДИ 0,78-0,93) и 0,79 (95% ДИ 0,76-0,83), соответственно. Необходимо отметить, что одним из критериев синдрома выброса цитокинов было повышение абсолютного числа нейтрофилов, которое, вероятно, указывает на роль врожденного иммунитета в развитии синдрома выброса цитокинов при COVID-19 и во многих случаях не является признаком вторичной бактериальной инфекции, требующей проведения антибактериальной терапии.

Одним из основных цитокинов, играющих роль в формировании «цитокинового шторма», является ИЛ-6 [24]. В различных исследованиях было

выявлено увеличение концентрации ИЛ-6 у пациентов с COVID-19, степень выраженности которого коррелировала с тяжестью течения заболевания и риском развития ОРДС [107, 155, 237]. В опубликованном мета-анализе, обобщившем 10 исследований и 1798 пациентов с COVID-19, продемонстрирована положительная корреляция между концентрацией ИЛ-6 и вероятностью развития неблагоприятных исходов SARS-CoV-2 инфекции, таких как перевод в ОРИТ, формирование ОРДС или летальный исход [70]. У пациентов с неблагоприятными осложнениями COVID-19 уровень ИЛ-6 был практически в 3 раза выше, чем у больных с неосложненным течением. В другом исследовании при обобщении результатов 9 публикаций и 1426 случаев COVID-19 выявлены пороговые значения ИЛ-6 для определения прогноза больных [49]. Так, по результатам авторов уровень ИЛ-6  $>55$  пг/мл связан с риском тяжелого течения SARS-CoV-2 инфекции, а уровень  $>80$  мг/мл ассоциирован с высоким риском летального исхода.

Особенностью COVID-19 является быстрое развитие серьезных осложнений заболевания, которые ассоциируются с высокой частотой госпитализации в стационар, перевода в ОРИТ, начала ИВЛ и, как следствие, высокой летальностью. Представляет интерес изучение ранних факторов, обуславливающих тяжелое течение SARS-CoV-2 инфекции.

#### **1.4 Факторы, ассоциированные с тяжелым течением SARS-CoV-2 инфекции**

В различных исследованиях изучались факторы, ассоциированные с тяжелым и крайне тяжелым течением SARS-CoV-2 инфекции, требующим госпитализации пациентов в ОРИТ. В качестве таких факторов рассматривают более старший возраст пациентов (в среднем, старше 60 лет), мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний, в первую очередь, ССЗ и СД 2 типа [40, 173, 217]. В США при анализе 2449 случаев заражения SARS-CoV-2 инфекцией установлено, что частота госпитализации в ОРИТ была выше у пациентов в возрасте старше 65 лет, по сравнению с более молодыми пациентами (11-31% vs.

2-4%, соответственно) [54]. По данным клиники Мейо шансы госпитализации в ОРИТ возрастали в 2,16-2,27 раза у пациентов возрасте от 50 до 74 лет в сравнении с молодыми пациентами (<34 лет) [173]. Еще в одной американской когорте, состоящей из 7 тыс. пациентов, более чем у трети имелось, по крайней мере, одно сопутствующее заболевание, наиболее часто – СД 2 типа (10,9%), хронические заболевания легких (9,2%) или ССЗ (9,0%), при этом их частота была значимо выше у пациентов, госпитализированных в ОРИТ [68]. Подобные результаты опубликованы и в китайском исследовании среди 1099 пациентов, где у 23,7% имелось хотя бы одно сопутствующее заболевание, преимущественно у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 инфекции [98]. В китайском мета-анализе, включившем 4881 пациентов из 25 публикаций, было подтверждено, что наличие ССЗ, СД 2 типа и ХОБЛ ассоциировано с тяжелым течением COVID-19 [219].

Шведские авторы проанализировали показатели национальных баз данных, включивших суммарно более 87 тыс. пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией и более 430 тыс. здоровых контролей [53]. По результатам логистической регрессионной модели независимыми факторами, ассоциированными с осложнениями заболевания, требующим перевода в ОРИТ, были мужской пол (отношение шансов (ОШ) 3,04; 95% ДИ 2,76-3,35) и возраст (в сравнении с лицами моложе 20 лет, для 50-59 лет ОШ 20,3; 95% ДИ 8,3-49,6; для 60-69 лет ОШ 23,9; 95% ДИ 9,8-58,6; для 70-79 лет ОШ 14,5; 95% ДИ 5,94-35,8). Из сопутствующих заболеваний после внесения поправок на демографические показатели с тяжелым течением COVID-19 ассоциировались АГ (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,27-1,58), СД 2 типа (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,62-2,03), БА (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,30-1,79) и хронические заболевания печени (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,05-1,79). Онкологические и аутоиммунные заболевания, ХБП и ВИЧ-инфекция по данным авторов не оказывали влияния на тяжесть течения SARS-CoV-2 инфекции. В немецком исследовании подтверждено негативное влияние СД 2 типа в отношении риска развития тяжелых осложнений COVID-19, требующих

госпитализации в ОРИТ, (отношение рисков (ОР) 1,5; 95% ДИ 1,1-1,9), а ССЗ в отношении повышенного риска перевода на ИВЛ (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1-2,0) [169].

Таким образом, доминирующее влияние на тяжесть течения COVID-19 оказывает возраст пациентов и наличие сопутствующих заболеваний, частота которых закономерно увеличивается с возрастом. Однако, в большинстве публикаций, где анализируется связь сопутствующих заболеваний с тяжелым течением SARS-CoV-2 инфекции, проводится лишь сравнительный анализ, что затрудняет корректную интерпретацию данных и не позволяет выявить достоверные ассоциации с учетом множественных коррекций на демографические показатели, исключив тем самым их влияние как потенциально вмешивающихся факторов.

### **1.5 Летальность пациентов с COVID-19**

Учитывая длительность пандемии COVID-19, к настоящему времени накоплены достаточно подробные данные о летальности пациентов, полученные в разных выборках по всему миру. Показатели летальности широко варьируются в зависимости от степени тяжести SARS-CoV-2 инфекции в исследуемой выборке больных, а также в различных странах. В Китае при анализе 44672 пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией, среди которых у 81% отмечалась легкая степень тяжести заболевания, общая летальность составила 2,3% [238]. По данным клиники Мейо в США летальность пациентов с COVID-19, которым не требовалась госпитализация в стационар, составила 0,5% (30 из 6320), в то же время летальность была выше среди госпитализированных больных и составила 7,1% (64 из 897) [173]. В другом американском исследовании внегоспитальная летальность пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией также была низкой и составила 0,6% (191 из 29479), а внутригоспитальная достигала 20,3% (7164 из 35302) [196]. В Корее внутригоспитальная летальность составила 4,2% [176].

Риск развития летального исхода значительно выше среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением SARS-CoV-2 инфекции [238]. Среди 20133

пациентов с COVID-19, госпитализированных в 208 стационаров Англии, общая смертность составила 26%, а среди пациентов, получавших ИВЛ, достигала 37% [78]. В США летальность среди пациентов ОРИТ составила 21-39%, а среди пациентов, получавших ИВЛ, достигала 76,4% в возрастной группе от 18 до 65 и 97,2% среди пациентов старше 65 лет [74, 194]. В это же время, в клинике Мейо летальность пациентов, госпитализированных в ОРИТ, была ниже и составила лишь 11,3% [173]. В среднем, в различных когортах пациентов с COVID-19 показатели внутригоспитальной летальности варьировались в достаточно широких пределах. Так, в Германии из 10 тыс. пациентов общая внутригоспитальная летальность составила 22%, а среди пациентов, получавших ИВЛ, – 52,5% [122]. В итальянском исследовании, включившем 3988 пациентов ОРИТ, общая смертность составила 48,3% [92]. В Испании и Андорре среди пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, переведенных в ОРИТ, показатель общей летальности составил 31% [82], а в Китае – 49-61,5% [238, 242]. В Австралии летальность оказалась несколько ниже и составила 15% среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ [59]. Кроме того, продемонстрировано, что частота летальных исходов увеличивается по мере увеличения количества сопутствующих заболеваний у пациента, а также увеличения возраста, что отражает негативное влияние данных факторов на тяжесть течения SARS-CoV-2 инфекции [192].

В целом, прослеживается закономерная тенденция увеличения темпов наступления летального исхода по мере нарастания степени тяжести SARS-CoV-2 инфекции, которая, в первую очередь, определяется развитием ОРДС, требующим проведения инвазивной респираторной поддержки. Однако показатели летальности варьируются не только в различных странах, но и среди различных медицинских организаций внутри страны, что может быть связано с организационными аспектами оказания медицинской помощи, в особенности, быстротой принятия необходимых мер руководящими структурами в ответ на пандемию.

## **1.6 Факторы, ассоциированные с летальным исходом у пациентов с COVID-19**

К факторам, ассоциирующимся с развитием летального исхода, относится более старший возраст, мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний [54, 68, 173, 175] (Таблица 2).

Пожилой возраст является одним из основных неблагоприятных прогностических факторов. В крупном английском исследовании продемонстрировано, что риск развития летального исхода прогрессирующе нарастает с возрастом: в сравнении с референсным значением возраста (<50 лет) для возраста 50-59 лет ОР составил 2,63; 95% ДИ 2,06-3,35; для 60-69 лет – ОР 4,99; 95% ДИ 3,99-6,25; для 70-79 лет – ОР 8,51; 95% ДИ 6,85-10,57; для  $\geq 80$  лет – ОР 11,09; 95% ДИ 8,93-13,77 [78]. Сходные данные, подтверждающие значительное влияние возраста на развитие летального исхода, получены и в других странах [53, 74, 93, 116, 178, 238]

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания, ассоциированные с развитием летального исхода, по данным многофакторного регрессионного анализа (логистическая модель или модель Кокса)

	Ioannou [116]	Petrilli [178]	Rosental [196]	McPadden [156]	Docherty [78]	Williamson [223]	Grasselli [92]	Bergman [53]	Reilev [192]	Nachtigal [169]	Garcia [221]	Chen [66]
Страна	США	США	США	США	Англия	Англия	Италия	Швеция	Дания	Германия	Европа	Китай
Кол-во пациентов	10131	5279	64681	7995	20133	17 млн.	3988	87069	9519	1904	639	1590
Возраст	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	нет	+++
Мужской пол	нет	+++	++	++	+++	++	++	++	++	+	нет	++
ССЗ	+	++	+++	нет	+++	++	нет	++	++	+	+++	+++
СД 2 типа	нет	+	++	нет	нет	++	+	++	+	нет	нет	нет
Ожирение	нет	+	н/д	нет	++	++	н/д	н/д	+	н/д	нет	н/д
БА	нет	нет	н/д	н/д	нет	+	н/д	нет	н/д	н/д	н/д	н/д
ХОБЛ	нет	н/д	+	нет	+++	++	+++	+	+	+	н/д	нет
Онк.заболевания	нет	нет	+	нет	+	+++	нет	+	нет	нет	н/д	нет
ХБП	++	нет	н/д	нет	++	+++	+++	++	++	н/д	+++	нет
Заб. печени	++	н/д	н/д	нет	++	+++	нет	+	нет	н/д	н/д	н/д
Ревм.заболевания	н/д	н/д	н/д	нет	нет	++	н/д	нет	нет	н/д	н/д	н/д
ВИЧ-инфекция	н/д	н/д	нет	нет	нет	н/д	н/д	нет	н/д	н/д	н/д	н/д



Мужской пол является еще одним важным фактором, оказывающим негативное влияние на исходы COVID-19 [74, 93, 178, 238]. В 38 странах летальность мужчин с COVID-19 была в среднем в 1,7 раза выше, чем летальность женщин [76, 199]. Несмотря на более частое выявление сопутствующих заболеваний у мужчин, чем у женщин различия в показателях смертности в зависимости от пола до конца не объясняются наличием или отсутствием этих сопутствующих заболеваний. Так, в исследовании Alkhouli показано, что в группах пациентов, сопоставимых по количеству и структуре сопутствующих заболеваний, пол оставался статистически значимым независимым фактором, ассоциированным с развитием летального исхода [44]. Существует теоретическое объяснение зависимости исходов SARS-CoV-2 инфекции от пола, заключающееся в различиях активности иммунной системы и коагулологических показателей, а также разных эффектах половых гормонов, у пациентов мужского и женского пола [60]. Высказано предположение, что возрастное снижение уровня тестостерона у мужчин ассоциировано с дебютом аутоиммунных заболеваний и повышением уровня провоспалительных маркеров, а эстрогены, напротив, обладают противовоспалительным эффектом и могут сдерживать прогрессирование пневмонии у женщин с COVID-19 [42].

Существенное влияние на прогноз COVID-19 независимо от пола и возраста оказывают также сопутствующие заболевания. Наибольший негативный прогностический вклад вносят ССЗ и ХБП, однако сила ассоциации того или иного фактора с исходом заболевания различается по данным разных авторов (Таблица 2).

В проспективном исследовании, включившем более 20 тыс. пациентов с COVID-19, госпитализированных в 208 стационаров Англии, по результатам многофакторной регрессионной модели Кокса факторами, ассоциированными с развитием летального исхода, были ССЗ (ОР 1,16; 95% ДИ 1,08-1,24), ХОБЛ (ОР 1,17; 95% ДИ 1,09-1,27), ХБП (ОР 1,28; 95% ДИ 1,18-1,39), ожирение (ОР 1,33; 95% ДИ 1,19-1,49), онкологические заболевания (ОР 1,13; 95% ДИ 1,02-1,24), деменция (ОР 1,40; 95% ДИ 1,28-1,52) и печеночная недостаточность

(ОР 1,51; 95% ДИ 1,21-1,88) [78]. В другой английской выборке при анализе более 17 млн. случаев, в том числе более 10 тыс. летальных исходов, связанных с COVID-19, было продемонстрировано, что кроме факторов, выявленных предыдущими авторами [78], с развитием смерти также ассоциировались СД 2 типа (ОР 1,31; 95% ДИ 1,24-1,37), ревматологические заболевания (ОР 1,19; 95% ДИ 1,11-1,27) и БА тяжелого течения, требующая применения системных ГКС (ОР 1,13; 95% ДИ 1,01-1,26) [223].

В крупнейшем американском исследовании среди 64 тыс. пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией коморбидными состояниями, оказывающими негативное влияние на исход заболевания, были перенесенный ИМ (ОР 1,47; 95% ДИ 1,34-1,62), ХСН (ОР 1,37; 95% ДИ 1,26-1,49), ХОБЛ (ОР 1,16; 95% ДИ 1,08-1,26), СД 2 типа (ОР 1,20; 95% ДИ 1,12-1,28) и онкологические заболевания (ОР 1,27; 95% ДИ 1,09-1,47) [196]. В другой американской выборке, включившей более 10 тыс. пациентов, среди сопутствующих заболеваний значимыми в отношении развития летального исхода были ХСН (ОР 1,30; 95% ДИ 1,10-1,54), ХБП (ОР 1,25; 95% ДИ 1,08-1,45) и цирроз печени (ОР 1,55; 95% ДИ 1,16-2,07) [116]. Неблагоприятное влияние ХСН и СД 2 типа на прогноз заболевания подтверждается и в другом исследовании из США [178]. Еще в одном небольшом проспективном американском исследовании анализировали только пациентов ОРИТ (n=257), в том числе 84 пациентов, получавших ИВЛ [74]. По данным многофакторной регрессионной модели Кокса факторами развития смерти были ССЗ (ОР 1,76; 95% ДИ 1,08-2,86) и хронические заболевания легких (ОР 2,94; 95% ДИ 1,48-5,84). Помимо сопутствующих заболеваний значимое негативное влияние на прогноз оказывали также повышенные концентрации ИЛ-6 (ОР на каждую десятую часть 1,11; 95% ДИ 1,02-1,20) и Д-димера (ОР на каждую десятую часть 1,10; 95% ДИ 1,01-1,19).

Еще одно крупное популяционное исследование было проведено в Швеции, где при анализе более 87 тыс. случаев SARS-CoV-2 инфекции также продемонстрирована негативная ассоциация сопутствующих заболеваний с развитием летального исхода [53]. Так, в многофакторной модели с поправкой на

демографические показатели на прогноз заболевания оказывали влияние ССЗ (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,07-1,20), СД 2 типа (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,16-1,30), онкологические заболевания (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,08-1,19), ХОБЛ (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,01-1,16), ХБП (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,22-1,39) и заболевания печени (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,09-1,46).

Анализ более мелких выборок пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией в различных странах подтверждает доминирующее влияние ССЗ на прогноз заболевания, в то время как остальные коморбидные состояния представлены достаточно неоднородно между различными выборками. В датской когорте из 7 тыс. пациентов с COVID-19 из всех ССЗ с летальным исходом ассоциировались артериальная гипертензия [АГ] (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,1-1,7), ХСН (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,3-2,2), ФП (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,2-2,0) и острое нарушение мозгового кровообращения [ОНМК] (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,1-1,8), при этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) не оказывала влияния на прогноз заболевания [192]. Кроме того, с исходом заболевания были связаны СД 2 типа, требующий инсулинотерапии (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,4-2,9), ожирение (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,1-2,1), хронические заболевания легких (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,1-1,8) и заболевания почек (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,4-2,7). В итальянской работе среди 3988 пациентов, госпитализированных в ОРИТ, с повышенным риском развития смерти ассоциировались ХОБЛ (ОР 1,68; 95% ДИ 1,28-2,19), гиперхолестеринемия (ОР 1,25; 95% ДИ 1,02-1,52) и СД 2 типа (ОР 1,18; 95% ДИ 1,01-1,39) [92]. В Германии получены сходные данные: отрицательное прогностическое влияние оказывали ССЗ (ОР 1,3; 95% ДИ 1,0-1,7) и хронические заболевания легких (ОР 1,6; 95% ДИ 1,2-2,2) [169]. В испанской когорте больных только ожирение (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,47-4,35) ассоциировалось с риском летального исхода, в то время как остальные сопутствующие заболевания не оказывали влияния на прогноз [87]. В Китае также установлена более высокая летальность при наличии ССЗ (10,5%), СД 2 типа (7,3%), хронических заболеваний легких (6,3%), АГ (6,0%) и злокачественных новообразований (5,6%) [238]. А в другом национальном китайском исследовании среди 575 медицинских учреждений по

данным многофакторного анализа Кокса значимыми факторами развития летального исхода из всех коморбидных состояний были только ССЗ (ОР 4,28; 95% ДИ 1,14-16,13) [66]. Кроме того, вероятность наступления летального исхода по данным авторов увеличивалась при повышении уровня прокальцитонина  $>0,5$  нг/мл и печеночных трансаминаз. По результатам мета-анализа, проведенного в Китае, помимо вышеназванных лабораторных факторов с летальным исходом также были ассоциированы повышение уровней сывороточного креатинина, ЛДГ, Д-димера и высокочувствительного тропонина I [247].

Несколько противоречащие предыдущим исследованиям данные получены при анализе небольшой европейской когорты 639 пациентов, госпитализированных в ОРИТ (RISC-19-ICU), большая часть которых (71,2%) была из Швейцарии [221]. Из сопутствующих заболеваний только при наличии ИБС увеличивался риск летального исхода (ОР 3,49; 95% ДИ 1,53-7,97), в то время как пол, возраст, СД 2 типа и индекс массы тела (ИМТ) по данным авторов не оказывали влияния на развитие конечной точки. В то же время значимыми факторами летального исхода был уровень сывороточного креатинина, лактата, Д-димера, калия и индекс оксигенации, что может свидетельствовать о первостепенной прогностической роли активного воспалительного процесса и коагулологических нарушений у пациентов в критическом состоянии, а не активности сопутствующих заболеваний. В другой работе из США, в которой проведен анализ 7995 пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией, также продемонстрировано отсутствие влияния сопутствующих заболеваний на внутригоспитальную летальность, несмотря на то, что сопутствующие заболевания чаще регистрировались у госпитализированных пациентов, чем у пациентов, получавших амбулаторное лечение [156].

Несмотря на то, что в большинстве исследований подчеркивается негативная роль сопутствующих заболеваний в более тяжелом течении COVID-19, существуют значительные различия в спектре коморбидных состояний между различными выборками пациентов. Различия прослеживаются не только между

странами, но и между отдельными медицинскими базами данных внутри одной страны. Необходимо отметить, что в некоторых работах негативный вклад сопутствующих заболеваний в прогноз больных SARS-CoV-2 инфекцией полностью нивелируется, при этом делается акцент на первостепенное значение лабораторных изменений в тяжести течения COVID-19 [156, 221]. Таким образом, существующие противоречия о влиянии того или иного фактора на прогноз пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией требуют продолжения поиска более значимых ассоциаций с исходами заболеваний, позволяющих в ранние сроки стратифицировать пациентов для выбора оптимальной тактики лечения. Кроме того, ввиду существования выраженных различий интерес представляет подробный анализ популяций разных стран.

### **1.7 Лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19**

Поскольку патогенез тяжелых осложнений COVID-19 обусловлен вызванным вирусом развитием системного инфекционно-воспалительного ответа и значительным повышением содержания разнообразных цитокинов и воспалительных биомаркеров, основным подходом к лечению коронавирусной инфекции является упреждающая терапия, назначаемая в ранние сроки до развития жизнеугрожающих осложнений, таких как пневмония, ОРДС и сепсис. Подобные изменения аналогичны выбросу цитокинов, наблюдаемому при синдроме активации макрофагов или после CAR-T-клеточной терапии [81, 126].

В соответствии с актуальным клиническим протоколом в ранние сроки COVID-19 рекомендовано применение противовирусных препаратов: фавипиравир, молнупиравир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, умифеновир и интерферон-альфа [17]. Однако убедительные данные, подтверждающие клиническую эффективность противовирусных препаратов и их способность предупредить развитие «цитокинового шторма» при SARS-Cov-2 инфекции, по-прежнему, отсутствуют. Проведено рандомизированное клиническое исследование,

включившее 168 пациентов с COVID-19 легкого или средне-тяжелого течения [30]. Хотя по данным авторов терапия фавипиравиром была связана с более быстрым улучшением общего клинического состояния пациентов по сравнению со стандартной схемой лечения (умифеновирус + интраназальный интерферон  $\alpha 2b$  или гидроксихлорохин), в работе не было получено данных, доказывающих эффективность данного противовирусного препарата в профилактике неблагоприятных осложнений COVID-19.

Несколько позднее появились данные различных клинических исследований, свидетельствующие об эффективности ГКС и различных антицитокиновых препаратов (в частности, ингибиторов ИЛ-6) в лечении пациентов с COVID-19 средней тяжести и тяжелого течения [62]. В исследовании RECOVERY продемонстрировано снижение 28-дневной летальности у пациентов с COVID-19, получающих стационарное лечение и нуждавшихся в респираторной поддержке, в результате применения дексаметазона, при этом эффект от лечения был наиболее выражен у пациентов, находившихся на ИВЛ [111]. В большинстве клинических исследований и серий наблюдений было подтверждено благоприятное влияние терапии тоцилизумабом на летальность пациентов с COVID-19 [56, 152]. Так, в крупном рандомизированном исследовании RECOVERY применение тоцилизумаба в дополнение к стандартному лечению привело к достоверному снижению риска инициации ИВЛ или развития летального исхода на 16% ( $p < 0.0001$ ) у пациентов с гипоксией и признаками системного воспалительного ответа [38]. Однако в нескольких работах получены противоположные результаты [106, 160, 204]. Например, в ретроспективном когортном исследовании, включившем 328 пациентов с тяжелой COVID-19 пневмонией из российских ОРИТ, ни более раннее (до интубации), ни позднее (после интубации) введение тоцилизумаба не привело к снижению общей летальности [18].

Другим отечественным препаратом, блокирующим ИЛ-6, является левилимаб, разработанный компанией ЗАО «Биокад» [26]. В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании III фазы CORONA,

включившем 206 пациентов с COVID-19, продемонстрирована эффективность и безопасность левелимаба [147]. Препарат или плацебо вводили подкожно в дозе 324 мг, в обеих группах пациенты продолжали получать стандартную терапию. В качестве первичного критерия эффективности использовали долю больных, у которых на 14-й день после введения левелимаба фиксировалось улучшение состояния по шкале ВОЗ. В группе левелимаба достоверно чаще регистрировали улучшение клинического статуса (63,1%) по сравнению с группой плацебо (42,7%,  $p=0,0017$ ). Кроме того, в группе левелимаба реже возникала потребность в переводе в реанимационные отделения, по сравнению с контрольной группой. При этом частота НЯ была сопоставима в обеих группах. Еще одним отечественным препаратом, применяемым для лечения COVID-19, является олокизумаб. Данный препарат является моноклональным антителом к молекуле ИЛ-6 и применяется внутривенно, однако допускается внутривенное введение у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 инфекции [27]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований, изучающих эффективность олокизумаба у пациентов с COVID-19, к настоящему времени не опубликованы. Однако в ретроспективном исследовании, включившем 244 пациента, госпитализированных в связи с развитием SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонии продемонстрирована сопоставимая эффективность подкожного введения олокизумаба и внутривенного введения тоцилизумаба в отношении предупреждения инициации ИВЛ и летального исхода [4]. В другом ретроспективном исследовании, обобщившем данные 610 пациентов с COVID-19, получивших олокизумаб, и 511 пациентов группы контроля также подтверждено положительное влияние данного препарата на клинико-лабораторные показатели, в первую очередь, улучшения общего состояния пациентов, нормализации температуры тела и уменьшение выраженности острофазовых показателей [2].

К настоящему времени накоплены данные, позволяющие использовать на амбулаторном этапе в качестве патогенетической терапии при среднетяжелом течении COVID-19, ингибиторы янус-киназ, назначаемые перорально [17]. Янус-киназы (JAK) – это цитоплазматические тирозинкиназы, включая JAK1, JAK2,

ЯК3 и тирозинкиназу 2 (ТҮК2), представляющие компоненты внутриклеточной системы JAK/STAT, которая опосредует эффекты различных цитокинов, в том числе ИЛ-6, а также факторов роста гемопоэза и некоторых гормонов. При взаимодействии цитокинов с рецепторами I и II типов янус-киназы фосфорилируют белки STAT (signal transducer and activator of transcription), что в свою очередь индуцирует транскрипцию генов, опосредующих действие цитокинов. Ингибиторы янус-киназ, в том числе тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб, используют для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и язвенного колита [25, 77]. Тофацитиниб и барицитиниб – это пероральные неселективные ингибиторы JAK-киназ. Тофацитиниб подавляет активность JAK1, JAK2, JAK3 и в меньшей степени тирозинкиназы 2, а барицитиниб обладает наибольшим эффектом в отношении JAK1 и JAK2. Поскольку барицитиниб, ингибирует JAK 1/2, высказана гипотеза о возможном прямом противовирусном эффекте препарата, связанном с нарушением проникновения SARS-CoV-2 внутрь клеток [193]. Поэтому ингибирование янус-киназ может быть одним из методов лечения тяжелого течения COVID-19 [195].

По мере обобщения данных о патогенезе коронавирусной инфекции по всему миру стартовали клинические исследования, изучающие эффективность различных антицитокиновых препаратов, в том числе ингибиторов янус-киназ. К настоящему времени на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрированы несколько исследований ингибиторов янус-киназ у пациентов с COVID-19, при этом опубликованы результаты лишь некоторых из них. Например, опубликованы данные двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, согласно которым применение ремдесивира в сочетании с барицитинибом было ассоциировано с более быстрым клиническим улучшением больных, чем монотерапия ремдесивиром [121]. Комбинация ремдесивира и барицитиниба у пациентов, получавших респираторную поддержку, также была эффективной в отношении снижения летальности, по сравнению со стандартным протоколом. Риск летального исхода или инициации ИВЛ в группе



комбинированной терапии уменьшился на 31% в сравнении с группой монотерапии ремдесивиром, хотя различия были статистически не значимы. В исследовании STOP-COVID, включившем 289 пациентов, не нуждавшихся в респираторной поддержке или получавших назальную кислородотерапию, продемонстрирована более низкая 28-дневная летальность в группе тофацитиниба (18,1%) в сравнении со стандартной схемой лечения (29,0%,  $p=0,04$ ) [100]. По результатам ретроспективного когортного исследования, включившего 32 пациента, получавших тофацитиниб и 30 пациентов группы контроля, сообщается о лучшей выживаемости пациентов группы тофацитиниба (84,4%) по сравнению с группой контроля (60,0%,  $p=0,009$ ) [154]. По данным систематического обзора, обобщившего 6 рандомизированных клинических исследований ингибиторов янус-киназ, в 4 работах изучали эффективность барицитиниба и только в 1 – тофацитиниба [129]. Среди 11145 пациентов, включенных в обзор, 65% нуждались в низкопоточной кислородотерапии, 23% получали ВПО или НИВЛ, а 8% не нуждались в респираторной поддержке. Авторы пришли к заключению, что, применение ингибиторов янус-киназ, по-видимому, позволяет снизить 28-дневную (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57-0,91) и 60-дневную (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56-0,86) летальность пациентов с COVID-19, однако данные не позволяют выделить группы пациентов, у которых эффект от лечения максимальный. Кроме того, данных о влиянии исследуемых препаратов на улучшение клинического статуса (выписка из стационара или отсутствие потребности в постоянной медицинской помощи) пациентов получено не было (ОР 1,03; 95% ДИ 1,0-1,06). При этом, после обобщения результатов систематического обзора сделан вывод, что применение ингибиторов янус-киназ может ассоциироваться со снижением потребности в инвазивной респираторной поддержке (ОР 0,9; 95% ДИ 0,82-0,98). В еще одном рандомизированном индийском исследовании, включившем 50 пациентов, получавших тофацитиниб, и 50 пациентов группы контроля с легкой и среднетяжелой формой COVID-19 продемонстрировано достоверное снижение маркеров системного воспалительного ответа в группе тофацитиниба, однако между группами не выявлено различий в длительности госпитализации и уровне

респираторной поддержки [167]. Необходимо отметить, что в данном исследовании ни в одной из групп не было зарегистрировано летальных исходов и только 1 пациенту из группы тофацитиниба потребовалось проведение ИВЛ.

Учитывая небольшое количество данных о применении антицитокиновой терапии у пациентов с COVID-19, основной фокус исследований преимущественно на пациентах с легкими формами заболевания, а также неоднозначность полученных результатов в отношении влияния на различные конечные точки, представляет интерес продолжение изучения эффективности этой группы препаратов в предупреждении инициации ИВЛ, летального исхода и оценке безопасности терапии у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

### **1.8 Дистанционные консультативные центры**

Так как в зимне-весенний период традиционно растет заболеваемость ОРВИ и гриппом, у значительной части населения стал появляться страх быть инфицированным SARS-CoV-2, а у другой части людей возникли опасения по поводу существования COVID-19 и связанной с ним пандемии, в связи с чем они стали чаще обращаться за медицинской помощью, что в большинстве случаев было не обосновано медицинскими показаниями [45, 47, 137, 172, 215]. Так, при анализе 4913 протоколов телемедицинских консультаций из 30 медицинских учреждений Китая было обнаружено, что практически половина пациентов значительно преувеличивали имеющиеся у них симптомы, и только 190 (3,9%) пациентов действительно нуждались в очном визите к врачу [89]. У четверти пациентов поводом для обращения за удаленной консультацией был страх заболеть COVID-19 или общее беспокойство, вызванное активным информационным потоком из СМИ, о существовании SARS-CoV-2 инфекции, которые значимо снижались после проведенной онлайн-консультации [137]. Эти факты, безусловно, подчеркивает важность дистанционных консультаций в предотвращении распространения COVID-19 и необоснованных визитов к врачу.

В условиях пандемии COVID-19, учитывая существенную нехватку медицинских ресурсов и необходимость ограничения социальных контактов, телемедицинские технологии, бурно развивающиеся в последние годы, нашли свое активное применение [88, 136, 141, 145]. Так, в американском исследовании продемонстрировано, что по мере роста заболеваемости COVID-19, у населения США также рос и интерес к телемедицинским услугам, однако спрос на дистанционное получение медицинской помощи существенно превышал предложение [110].

Столкнувшись первыми с пандемией, власти Китая начали внедрять удаленные медицинские консультации для снижения темпов распространения COVID-19. В январе 2020 г. на базе медицинского университета в провинции Сычуань организована мультидисциплинарная команда врачей, оказывающая дистанционную консультативную помощь пациентам с COVID-19 [138]. Онлайн-консультации проводились с использованием мобильного приложения, разработанного университетом еще в 2015 г. Учитывая успешный опыт использования телемедицинских технологий в Сычуанском университете, правительство Китая 7 февраля 2020 г. постановило организовать национальную платформу для проведения онлайн-консультаций пациентов с лихорадкой или подтвержденным COVID-19 с целью определения тактики ведения пациентов, осуществления медицинской сортировки и своевременного направления пациентов на дальнейшее стационарное лечение [104]. Создание дистанционной консультативной платформы также позволило больным с легкой формой заболевания получать квалифицированную медицинскую помощь на дому, не подвергая опасности заражения других людей. С 21 февраля 2020 г. Национальный центр телемедицины Китая стал центральной консультативной платформой, на базе которой проводились дистанционные консультации пациентов с тяжелым течением COVID-19 по заявкам врачей местных лечебных учреждений [246]. Правительством Китая были разработаны стандартизированные алгоритмы и формы для проведения дистанционных консультаций. А с 13 марта 2020 г. создан регистр пациентов, выписанных из

стационаров с диагнозом COVID-19 для последующего анализа эпидемиологической и медицинской информации. Кроме того, на базе государственных и частных медицинских учреждений Китая были созданы онлайн-платформы для проведения дистанционных консультаций по общим вопросам, касающимся пандемии COVID-19, а также для консультирования пациентов по различным сопутствующим хроническим заболеваниям.

В США последнее десятилетие в медицинских учреждениях уже внедрена система телемедицинского наблюдения за тяжелыми пациентами в ОРИТ (Tele-ICU), однако к использованию одобрено только специализированное программное обеспечение, доступное не в каждой медицинской организации [119, 189, 207, 222]. К настоящему времени в США, в среднем, в 13-15% клиник используют технологию Tele-ICU, а в отдельных штатах (Юта) частота применения телемедицины в ОРИТ достигает 51% [110, 222]. К клиникам, обеспеченным телемедицинской платформой, преимущественно относятся крупные государственные академические медицинские учреждения, расположенные на Среднем Западе США [222].

С 6 марта 2020 г. на период чрезвычайной ситуации, связанной с эпидемией COVID-19, в США были полностью сняты ограничения на повсеместное применение телемедицины и ослаблены требования к используемым интернет-технологиям с целью повышения доступности удаленной медицинской помощи населению [123, 212, 213]. Одним из примеров успешного внедрения дистанционных консультаций пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией в критическом состоянии является академическая клиника при Калифорнийском университете в Сан-Диего, где эксперты клиники проводили телемедицинские консультации по обращению врачей из местных больниц [190]. По заключению авторов применение подобного подхода позволило улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам, а также повысить квалификацию персонала местных больниц, в то же время академический центр получил возможность детального анализа и обобщения клинических данных.

В Ломбардии (Италия) 21 февраля 2020 г. также была создана центральная оперативная группа по чрезвычайным ситуациям, удаленно координирующая ОРИТ из различных медицинских учреждений (COVID-19 Lombardy ICU Network) [94]. В задачи координационного центра реаниматологии входило осуществление медицинской сортировки, анализ и прогнозирование заболеваемости и смертности с целью обеспечения необходимого количества коек, а также разработка местных протоколов оказания медицинской помощи пациентам с SARS-CoV-2 пневмонией. Однако реализовать все возможности телемедицины в короткие сроки от начала пандемии в стране не удалось [174, 220].

Помимо оказания дистанционной помощи пациентам в тяжелом состоянии телемедицину в США и в других странах также стали применять для консультирования пациентов с легкими формами заболевания, пациентов, оказавшихся в группе риска по заражению SARS-CoV-2 инфекцией, а также пациентов без SARS-CoV-2 инфекции по поводу имеющих хронических заболеваний с целью снижения количества социальных контактов и темпов распространения инфекции [88, 235]. Так, в штате Южная Каролина (США) на базе федерального центра телемедицины организована онлайн-платформа для консультаций пациентов с симптомами ОРВИ с целью определения показаний к очной консультации врача и направления на стационарное лечение [191]. Еще одним примером успешного внедрения телемедицинских технологий является клиника Мейо в США, где пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией дистанционно консультировала и наблюдала специализированная медицинская бригада [71]. Пациентов обеспечивали индивидуальными медицинскими измерительными приборами и планшетами, через которые основные показатели, такие как АД, ЧСС, сатурация, температура и вес пациента, автоматически передавались в клинику, позволяя выявить ранние признаки ухудшения и своевременно госпитализировать больного. По-видимому, благодаря этому подходу госпитальная летальность (7,1%) и летальность пациентов в ОРИТ

(11,3%) в клинике Мейо оказалась ниже, чем, в среднем, по США, где показатели летальности превышали 24% [173, 178].

В Великобритании создан интернет-портал, где пациенты с подозрением на SARS-CoV-2 инфекцию могут самостоятельно сверить имеющиеся у них симптомы со списком «опасных симптомов», требующих немедленного обращения за скорой медицинской помощью, получить дистанционную консультацию как по вопросам, касающимся COVID-19, так и по сопутствующим заболеваниям, а также открыть онлайн лист нетрудоспособности [170]. Чтобы объективизировать и унифицировать информацию, получаемую во время дистанционных консультаций, в Англии разработан алгоритм проведения телемедицинских консультаций, освещающий как технические вопросы дистанционного контакта с пациентом, так и различные медицинские аспекты [95, 96, 171]. Министерство Здравоохранения Франции 9 марта 2020 г. издало указ, позволяющий использовать телемедицинские консультации для пациентов с симптомами ОРВИ, а также пациентов с различными хроническими заболеваниями, чтобы исключить социальные контакты и осуществлять наблюдение пациентов с легкой формой заболевания на дому [174]. Было разрешено проводить первичные, а не только повторные дистанционные консультации пациентов, что ранее было запрещено в стране. В Тайване был открыт доступ для правительства к национальной базе данных медицинского страхования, которую интегрировали с иммиграционной базой, что позволило осуществлять поиск пациентов с симптомами ОРВИ, людей, вернувшихся из эпидемически опасных районов, а также отслеживать все передвижения пациентов, в том числе обязанных соблюдать карантин [143, 216]. Гражданам, оказавшимся в группе риска, высылали SMS-сообщения, информирующие о необходимости заполнить паспорт здоровья или соблюдать режим самоизоляции. Медицинские учреждения получили полный доступ к этим базам данных, что позволило осуществлять сортировку пациентов и своевременно распределять имеющиеся ресурсы. Подобные подходы применения телемедицины в той или иной мере были реализованы в ряде других стран [88, 120, 198].

Несмотря на бурное продвижение телемедицинских технологий в отдельных странах, в большинстве других, в том числе развитых странах, остаются трудности с их повсеместным применением, связанные как с настороженным отношением врачей и пациентов к заочным консультациям, так и с нехваткой ресурсов, и недостатком четкого законодательного регулирования в области организации дистанционных медицинских консультаций [174, 201]. Так, в Италии, несмотря на попытки внедрения телемедицины в стране, начиная с 2018 г., с объявлением пандемии COVID-19 не удалось организовать национальные дистанционные консультативные платформы из-за недостатка необходимого технического оборудования [174, 220].

Применение телемедицинских технологий раскрывает огромные возможности для улучшения качества и эффективности оказания медицинской помощи во время пандемии, особенно в областях и районах, удаленных от крупных городов. К сожалению, в текущей ситуации не все страны смогли оперативно переориентировать деятельность медицинских учреждений для оказания удаленных консультаций. Одной из весомых причин этого могут быть правовые аспекты дистанционной медицинской помощи, которые, безусловно, необходимо совершенствовать.

### **1.9 Роль вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19**

В настоящее время для профилактики SARS-CoV-2 инфекции рекомендованы к использованию более десятка различных вакцин. В крупных клинических рандомизированных исследованиях их эффективность в отношении заражения вирусом достигла более 95% [50, 183]. Однако в последствии стало бесспорным, что вакцинация или перенесенная SARS-CoV-2 инфекция, часто не позволяет избежать заражения вирусом. Это можно объяснить разными факторами, такими как отсутствие достаточного иммунного ответа, прежде всего у лиц с иммуносупрессией, постепенным угасанием иммунной защиты с течением времени после курса вакцинации, а также в связи с появлением новых мутагенных

штаммов вируса, например омикрон. Именно поэтому в ВОЗ переориентировали основной фокус. Задачи вакцинации в настоящее время предполагают также предупреждение более тяжелого течения COVID-19, дыхательной недостаточности и количества госпитализаций [153]. Накоплены данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии различных вакцин против COVID-19 на течение этого заболевания [148, 206]. Так, по результатам национальной вакцинации, проводимой в Израиле, продемонстрирована высокая эффективность как в отношении профилактики заражения COVID-19 (95,3%; 95% ДИ 94,9-95,7%), так и в отношении профилактики госпитализации по поводу SARS-CoV-2 инфекции (97,2%; 95% ДИ 96,8-97,5%), перевода в ОПИТ (97,5%; 95% ДИ 97,1-97,8%) и летального исхода (96,7%; 95% ДИ 96,0-97,3%) [101]. Сходные данные получены и в американском исследовании, проводившемся в марте-августе 2021 года, когда альфа-вариант коронавируса постепенно заменялся дельта-вариантом. По результатам авторов течение COVID-19 у пациентов, вакцинированных мРНК-вакцинами, сопровождалась как уменьшением частоты госпитализаций, так и риска инициации ИВЛ, а также смерти у госпитализированных пациентов [209].

Заражение SARS-Cov-2 значительно повышает риск неблагоприятных исходов у пожилых людей, а также пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, в том числе ИВРЗ. По данным широкомасштабного исследования под эгидой Глобального ревматологического альянса 1739 (49% из 3546) пациентов с ревматологическими заболеваниями нуждались в стационарном лечении по поводу COVID-19, из которых каждый десятый умер [205]. В этом исследовании выявлена ассоциация летального исхода с поло-возрастными характеристиками пациентов и наличием коморбидностей (СД 2 типа, ССЗ и хронические заболевания легких). Кроме того, исследователи показали взаимосвязь неблагоприятного исхода с активностью ИВРЗ и приемом по этому поводу некоторых иммуносупрессорных препаратов, в том числе моноклональных антител к CD20 (ритуксимаб), препаратов 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин), алкилирующих соединений (циклофосфамид),



ингибиторов кальцийневрина (такролимус, циклоспорин) и преднизолона в дозе выше 10 мг сутки. В это же время у пациентов, получающих лечение лефлуномидом, ингибиторами ФНО, ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-23 увеличения риска развития летального исхода не было зарегистрировано. Sparks и соавт. продемонстрировали сходные данные в отношении пациентов с ИВРЗ, получавших ритуксимаб или ингибиторы янус-киназ [203]. В российских исследованиях из 3480 больных, госпитализированных в связи с COVID-19, ИВРЗ диагностированы в 3% случаях, а в группе реанимационных больных (n=1097) лишь в 1,3% [161, 166].

Достаточно высокая распространенность пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями и более тяжелое течение SARS-CoV-2 инфекции у них подчеркивают важность профилактики COVID-19 среди этой группы больных. Именно поэтому эта группа пациентов выделена ВОЗ в качестве одной из приоритетных групп по вакцинации [225]. Тем не менее, уровень принятия вакцины от COVID-19 среди населения России низкий (30,4%,; 95% ДИ 29,1-31,7%) [202]. В нашей стране основными причинами отказа от вакцинации были беспокойство по поводу нежелательных реакций и уверенность в неэффективности вакцины. Кроме того, нерешительность в отношении вакцинации может быть выше среди пациентов с ИВРЗ и их лечащих врачей из-за не вполне обоснованных опасений по поводу неблагоприятных явлений и риска обострения основного заболевания. Хотя еще к концу 2020 г. стала очевидной необходимость вакцинации пациентов с ИВРЗ [55].

К настоящему времени в мире накоплено достаточно данных, демонстрирующих безопасность вакцинации пациентов с ИВРЗ [239]. Например, в европейском ретроспективном исследовании проанализировали 110 пациентов с ревматологическими заболеваниями, которые получили вакцину на основе мРНК против COVID-19 [132]. На момент вакцинации у 64% пациентов была ремиссия, а у 22% минимальная активность заболевания. Более половины пациентов отмечали легкие НЯ, при этом тяжелых НЯ отмечено не было. Только у 2% из 36

детей и 3% из 74 взрослых пациентов зарегистрировано обострение ИВРЗ средней степени тяжести. В работе Zavala-Flores и соавт. у 18 из 90 пациентов с системной красной волчанкой отмечено обострение заболевания после полного курса вакцинации [245]. Однако в большинстве случаев обострения были связаны с реактивацией артритов (85,1%) или кожных проявлений (18,5%), и только двум пациентам потребовалась госпитализация. В другом исследовании, изучавшем безопасность вакцины на основе инактивированного SARS-CoV-2 и аденовирусной векторной вакцины у 724 пациентов с ИВРЗ, получены схожие данные – все нежелательные реакции были легкими, а обострений, требующих коррекции базисной терапии, зарегистрировано не было [67].

Поскольку в России доступны собственные вакцины, не признаваемые в развитых странах, а поэтому не изучаемые в крупных многоцентровых исследованиях, необходимы собственные работы по изучению безопасности российских вакцин. В рандомизированном контролируемом исследовании фазы III, продемонстрирована безопасность вакцины против COVID-19 (Спутник V) на основе вектора rAd26 и rAd5 [146]. В отношении профилактики COVID-19 эффективность вакцины составила 91,6%, а большая часть побочных реакций была легкой степени тяжести. К настоящему времени еще не опубликованы результаты клинических испытаний 3 фазы вакцины Спутник Лайт на основе вектора rAd26, что является первым компонентом вакцины Спутник V. Однако, в испытании 1/2 фазы введение этой вакцины приводило к формированию выраженного гуморального и клеточного иммунного ответа против SARS-CoV-2 [211]. В Аргентине обобщили результаты вакцинации среди 40387 участников в возрасте от 60 до 79 лет [90]. Как и по данным российских исследований после введения первого компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак продемонстрировано снижение заболеваемости COVID-19 (на 78,6%), уменьшение количества госпитализаций (на 87,6%) и летальных исходов (на 84,8%). Тем не менее, исследования, оценивающие эффективность и безопасность векторной вакцины

Гам-КОВИД-Вак у пациентов с ревматологическими заболеваниями, к настоящему времени еще не опубликованы [5].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией

#### 2.1.1 Характеристика выборки пациентов, госпитализированных в Университетскую клиническую больницу №3 Сеченовского Университета

Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета была перепрофилирована в Госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (далее Госпиталь) с 14 апреля 2020 г. по 21 марта 2021 г. За этот период в клиниках было пролечено 3227 пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией (Рисунок 1).

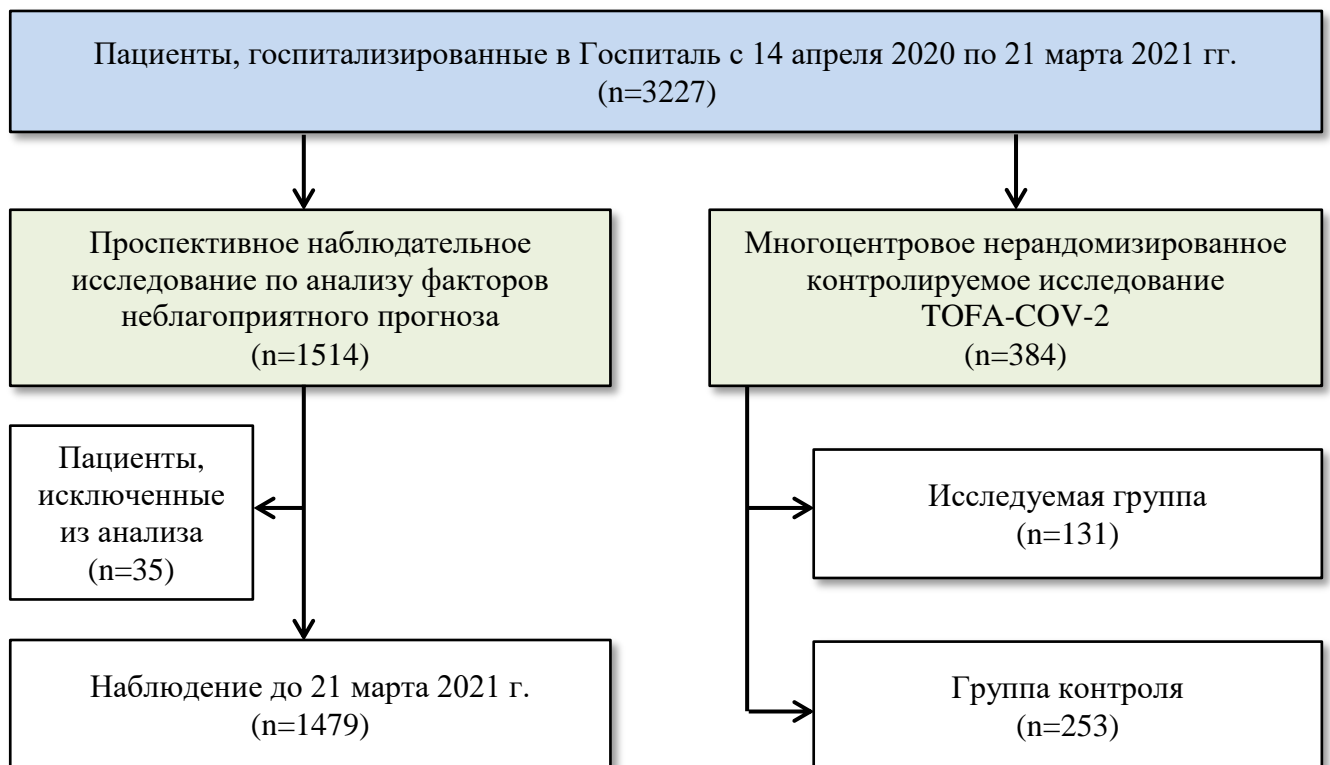


Рисунок 1 – Схема набора данных в исследование (пациенты УКБ 3)

### 2.1.2 Проспективное наблюдательное исследование по анализу факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19

На I этапе в основной группе пациентов исследовали факторы неблагоприятного прогноза. В проспективное наблюдательное многоцентровое исследование включили 1514 взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 инфекции. Диагноз устанавливали на основании идентификации нуклеиновой кислоты вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из носо- и ротоглотки (Рисунок 1). У пациентов с сомнительным или отрицательным результатом ПЦР диагноз подтверждали при наличии характерных признаков острой респираторной инфекции и изменений на КТ органов грудной клетки (4 или 5 по шкале CO-RADS) и исключении других очевидных причин заболевания [186].

Оценку выраженности изменений в легких проводили, учитывая объем и характер вовлечения паренхимы легких. Объем поражения паренхимы легких оценивали в пяти областях в соответствии с анатомическим строением легких: левая верхняя доля, левая нижняя доля, правая верхняя доля, правая средняя доля и правая нижняя доля [186]. Отсутствие признаков вирусной пневмонии классифицировали как КТ-0, зоны “матового стекла” в объеме от 0 до 24% – КТ-1, от 25 до 49% – КТ-2, от 50 до 74% в сочетании с зонами консолидации – КТ-3, более 75% в сочетании с зонами консолидации и ретикулярными изменениями – КТ-4.

У пациентов оценивали демографические данные, клинические проявления SARS-CoV-2 инфекции, методы респираторной поддержки, методы медикаментозной терапии, сопутствующие заболевания (АГ, ИБС, ОНМК, ФП, ожирение, СД 2 типа, респираторные заболевания, ревматологические аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, гемобластозы), лабораторные показатели в сыворотке крови на момент поступления в стационар (клинический анализ крови, СРБ, Д-димер, креатинин), а также максимальный за

период госпитализации уровень маркеров острофазового ответа и органного повреждения (ферритин, ИЛ-6, прокальцитонин, ЛДГ, АЛТ, АСТ, глюкоза).

Критериями диагноза ИБС были: анамнестическое указание на перенесенный инфаркт миокарда, стентирование коронарных артерий или коронарное шунтирование. Наличие в анамнезе хронической сердечной недостаточности не учитывали из-за сложности интерпретации симптомов нарушения кровообращения на фоне острой дыхательной недостаточности. Ожирение диагностировали на основании повышения ИМТ: 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение 1 степени, 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup> – 2 степени и  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup> – 3 степени. Стадии ХБП и ОПП устанавливали на основании критериев KDIGO и Научного общества нефрологов России [35, 125]. Злокачественные заболевания учитывали, если они были впервые диагностированы в течение последних 5 лет (2016-2021 г.г.).

### **2.1.3 Многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование TOFA-COV-2**

*Дизайн исследования.* Из общего количества пациентов Госпиталя Сеченовского Университета сформирована отдельная выборка, включенная в многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование TOFA-COV-2 (Рисунок 1). В исследование включали взрослых больных SARS-CoV-2 инфекцией, госпитализированных за период с 17 апреля по 1 августа 2020 г [19, 41].

#### ***Критерии включения:***

1. Возраст старше 18 лет;
2. Наличие КТ-признаков двустороннего поражения легких более 25%;
3. По крайней мере один из следующих клинико-лабораторных признаков:
  - стойкая лихорадка ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) в течение 2 и более дней на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов или парацетамола;

- снижение сатурации кислорода менее 93%, при потребности в назальной оксигенотерапии не более 5 л/мин;
- повышение уровня СРБ более 50 мг/л.

***Критерии невключения:***

1. Наличие других подтвержденных инфекционных заболеваний;
2. Потребность в ИВЛ на момент включения в исследование;
3. Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКD-EPI ниже 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>;
4. Повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем 3 раза по сравнению с верхней границей нормы;
5. Длительная предшествовавшая терапия ГКС или иммуносупрессивными препаратами, введение ингибиторов ИЛ-6 и/или терапия ГКС в высоких дозах ( $\geq 250$  мг в пересчете на эквивалентную внутривенную дозу преднизолона) в связи с наличием SARS-CoV-2 инфекции.

Контрольная группа была сформирована случайным образом из той же выборки пациентов с использованием вышеуказанных критериев.

***Этические нормы.*** Исследование было одобрено Этическим комитетом Сеченовского Университета. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование экспериментальной терапии в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Протокол исследования зарегистрирован на сайте [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT04750317).

***Медикаментозная терапия.*** Тофацитиниб назначался в начальной дозе 10 мг два раза в сутки в первый день, затем по 5 мг два раза в сутки со 2 по 5 дни исследования. Снижение дозы до 5 мг один раз в сутки производилось при снижении рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Доза препарата и длительность терапии были выбраны на основе доз, рекомендуемых для лечения ревматоидного

артрита. По нашему мнению большая интенсивность иммуносупрессии, в частности, прием тофацитиниба в большей дозе и в течение более продолжительного времени, не является целесообразной и может быть опасной у пациентов с активной вирусной инфекцией. Ряд НЯ тофацитиниба, в том числе вторичные инфекции, вызванные бактериальными или вирусными агентами, лимфопения, венозные тромбозно-эмболические события, также часто встречаются и среди госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2 инфекции независимо от приема тофацитиниба [77].

Все пациенты во время госпитализации получали стандартную терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Тактика лечения определялась лечащим врачом и могла включать инсуффляцию увлажненного кислорода при необходимости (целевой уровень сатурации крови кислородом  $\geq 93\%$  в покое), гидроксихлорохин (400 мг дважды в сутки в первый день, затем по 200 мг дважды в сутки на 2-5 дни), азитромицин, лопинавир+ритонавир (400/100 мг дважды в сутки) и низкомолекулярные гепарины в соответствии с массой тела и фильтрационной способностью почек. Допускалось внутривенное использование дексаметазона в дозах, не превышающих 16 мг в сутки.

#### **2.1.4 Исходы SARS-CoV-2 инфекции среди пациентов Госпиталя Сеченовского Университета**

В проспективном наблюдательном исследовании по анализу факторов неблагоприятного прогноза первичной конечной точкой был летальный исход от всех причин, зафиксированных во время госпитализации, или выписка из стационара в связи с улучшением состояния пациента. Вторичной конечной точкой была потребность в инициации ИВЛ.

В многоцентровом нерандомизированном контролируемом исследовании TOFA-COV-2 в качестве первичного исхода была комбинированная конечная



точка, включавшая смерть от всех причин за время госпитализации и потребность в ИВЛ. В качестве вторичных исходов были отдельно приняты смерть от всех причин и потребность в инициации ИВЛ.

Вероятность смерти среди пациентов с COVID-19 во многом зависит как от факта необходимости респираторной поддержки, так и от ее типа [164]. В связи с этим, выборка исследования TOFA-COV-2 была разделена на две группы в зависимости от уровня сатурации и потребности в неинвазивной респираторной поддержке (назальная оксигенотерапия не более 5 л/мин) на момент включения в исследование: пациенты с сатурацией крови кислородом на атмосферном воздухе в покое  $\leq 93\%$  (группа 1) и  $>93\%$  (группа 2). Исходы оценивались отдельно в каждой из групп (Рисунок 2). Факты достижения первичных и вторичных конечных точек фиксировались проспективно в группе терапии и ретроспективно (путем анализа медицинской документации) в группе контроля. Дополнительно мы оценивали исходы среди пациентов обеих групп, получавших ГКС совместно с тофацитинибом (основная группа) или в качестве стандартной терапии (контрольная группа, Рисунок 2).

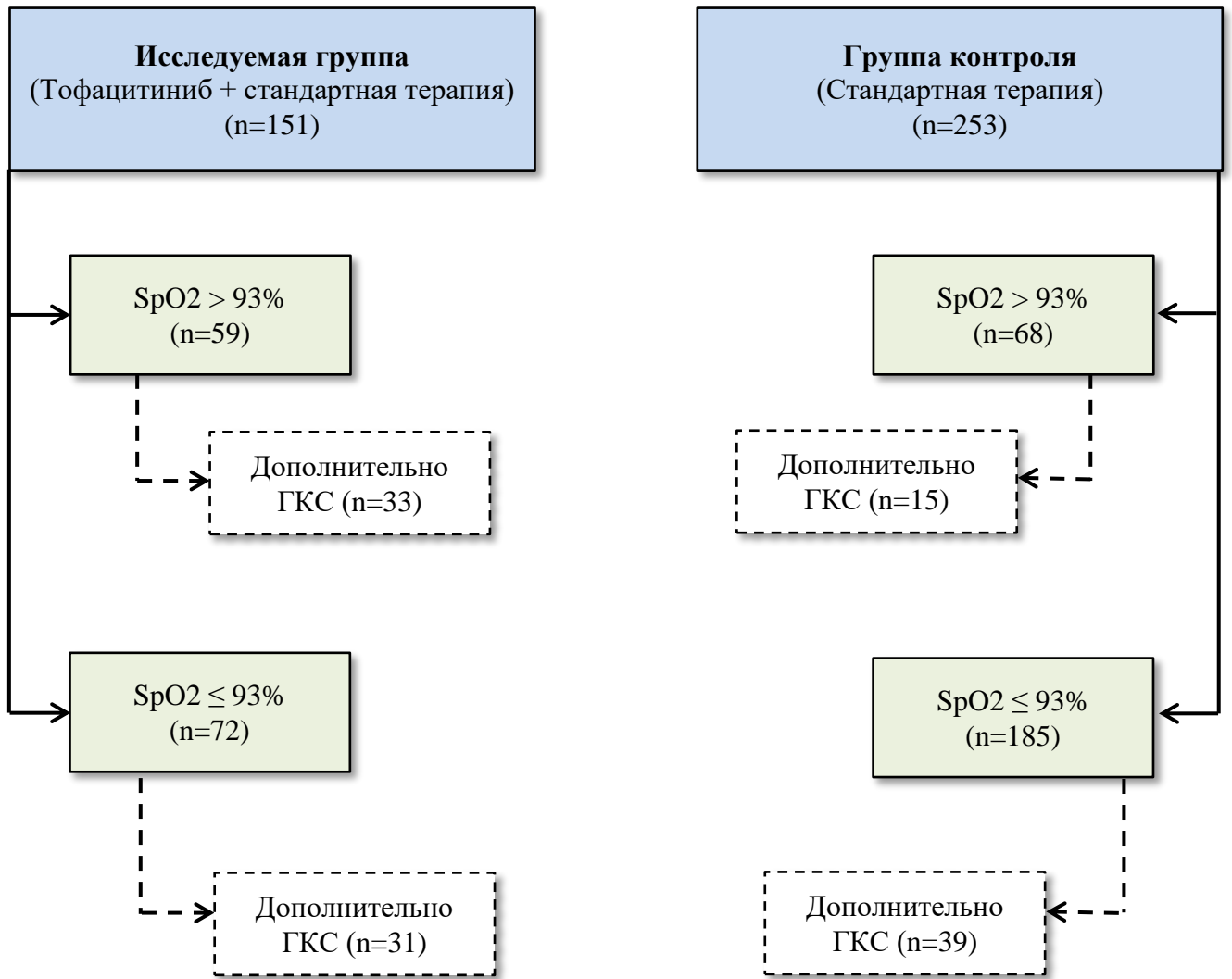


Рисунок 2 – Схема набора пациентов в исследование TOFA-COV-2 (пациенты УКБ №3)

## **2.2 Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реаниматологии для взрослых (ФДРКЦ) на базе Сеченовского Университета**

### **2.2.1 Создание Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реаниматологии для взрослых**

Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реаниматологии (ФДРКЦ) для взрослых на базе Сеченовского Университета создан по приказу Минздрава РФ № 171 от 16 марта 2020 г. [15]. Цель работы ФДРКЦ – организация дистанционных консультаций больных SARS-CoV-2 инфекцией, нуждающихся в респираторной поддержке и имеющих показания к лечению в условиях ОРИТ. Телемедицинская консультативная помощь осуществлялась круглосуточно без выходных дней ведущими сотрудниками Сеченовского Университета, в том числе пульмонологами, реаниматологами и инфекционистами. При необходимости к консультациям привлекались врачи других специальностей, таких как кардиологи, нефрологи и гепатологи. В соответствии с решением Минздрава России лечебные учреждения России должны направлять заявки на консультацию всех больных COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. На основании предоставленных заявок сотрудники ФДРКЦ разрабатывали рекомендации по дальнейшей тактике ведения, включая противовирусную и антибактериальную терапию, респираторную поддержку и т.п. Одной из важных функций консультантов центра была рекомендация по проведению антицитокиновой терапии на основании признаков «цитокинового шторма». Окончательное решение о введении антицитокиновых препаратов принимали лечащие врачи.

В исследовании анализировали заявки, поступающие в ФДРКЦ через сеть интернет от врачей ОРИТ лечебных учреждений Москвы, Московской области и других регионов РФ. В заявке на консультацию указывали название лечебного учреждения, демографические данные пациента, анамнез, сопутствующие

заболевания, результаты лабораторных и инструментальных исследований, тип и длительность респираторной поддержки, проводимое лечение (Приложение 1).

### **2.2.2 Ретроспективное исследование по анализу факторов неблагоприятного прогноза у пациентов реанимационных отделений**

В ФДРКЦ ежедневно поступало до 180 заявок на дистанционную консультацию пациентов с диагнозом COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. За 2 года работы ФДРКЦ (с 16 марта 2020 г. по 30 марта 2022 г.) в центре проконсультированы 41896 больных (средний возраст  $65,0 \pm 13,1$  лет), в том числе 5591 (13,3%) из Москвы, 1167 (2,7%) из Московской области и 35138 (84%) из других регионов Российской Федерации [57, 83]. Из этой когорты отобраны первые 1915 пациентов, которые были проконсультированы в ФДРКЦ до 4 мая 2020 г. Из 1915 заявок в 354 (18,5%) отсутствовала подробная медицинская информация, необходимая для формирования полного заключения о тяжести течения COVID-19, а также данные об исходе заболевания, поэтому они были исключены из анализа. В исследование включены 1561 (81,5%) пациент (средний возраст  $62,0 \pm 13,8$  лет) с известной конечной точкой (выписка из стационара / летальный исход) и наличием подробной медицинской информации (Рисунок 3).

Наблюдение за пациентами ФДРКЦ с момента госпитализации в российские инфекционные стационары до развития конечной точки проводили до 21 июля 2020 г. Медиана длительности наблюдения составила 17 (10; 28) дней.

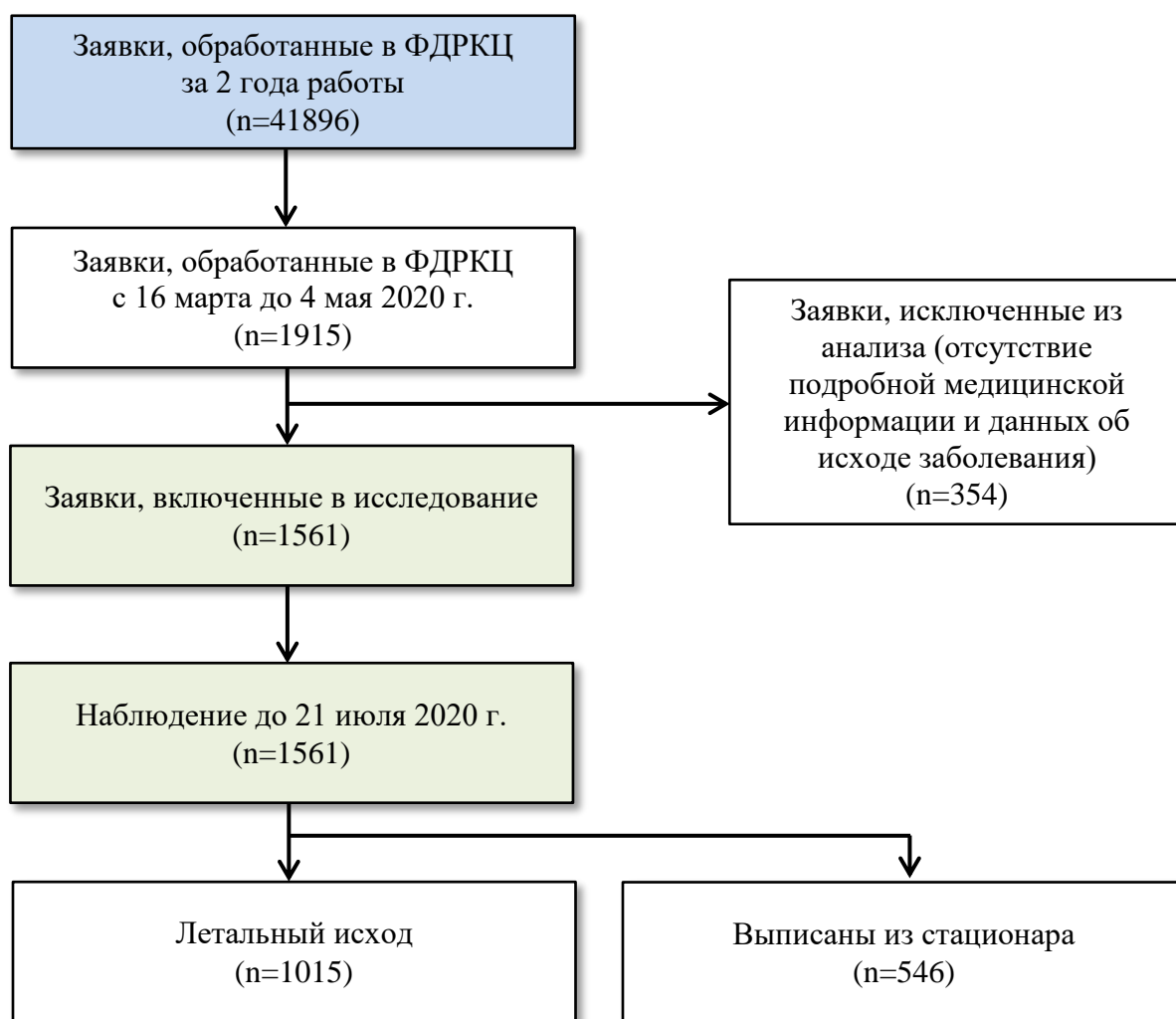


Рисунок 3 – Схема набора данных в исследование (ФДРКЦ)

**Оценка клинических параметров.** Диагноз COVID-19 устанавливали на основании выделения РНК вируса методом ПЦР со слизистой оболочки верхних дыхательных путей. При отсутствии, отрицательных или сомнительных результатах вирусологического исследования на момент консультации диагноз устанавливали на основании клинических признаков ОРДС, требующего проведения респираторной поддержки, в сочетании с характерными изменениями легких по данным КТ органов грудной клетки (двусторонние уплотнения легочной ткани по типу “матового стекла”, ретикулярные изменения на фоне “матового стекла”, периферические участки консолидации и перилобулярные уплотнения) в отсутствие других возможных этиологических факторов. Степень

поражения легких по КТ определяли с учетом распространенности и характера вовлечения легочной паренхимы. Отсутствие признаков вирусной пневмонии классифицировали как КТ-0, зоны “матового стекла” в объеме от 0 до 24% – КТ-1, от 25 до 49% – КТ-2, от 50 до 74% в сочетании с зонами консолидации – КТ-3, более 75% в сочетании с зонами консолидации и ретикулярными изменениями – КТ-4.

На основании полученных заявок анализировали демографические данные, клинические проявления SARS-CoV-2 инфекции, методы респираторной поддержки, сопутствующие заболевания (АГ, ИБС, ОНМК, ФП, ожирение, СД 2 типа, бронхиальная астма, ХОБЛ, ревматологические аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, гемобластозы, ВИЧ-инфекция), лабораторные показатели (клинический анализ крови, острофазовые показатели, показатели функции почек, печени и коагулологические показатели).

Критерием диагноза ИБС считали: указание на перенесенный инфаркт миокарда, стентирование коронарных артерий или коронарное шунтирование. Наличие в анамнезе хронической сердечной недостаточности не учитывали из-за сложности интерпретации симптомов нарушения кровообращения на фоне острой дыхательной недостаточности и высокой вероятностью гипердиагностики этого состояния. Ожирение диагностировали на основании повышения ИМТ:  $<25,0 \text{ кг/м}^2$  – нормальная масса тела,  $25,0\text{-}29,9 \text{ кг/м}^2$  – избыточная масса тела,  $30,0\text{-}34,9 \text{ кг/м}^2$  – ожирение 1 степени,  $35,0\text{-}39,9 \text{ кг/м}^2$  – 2 степени и  $\geq 40,0 \text{ кг/м}^2$  – 3 степени. Злокачественные заболевания учитывали, если они были впервые диагностированы в течение последних 5 лет (2016-2021 г.г.).

Критерием септического шока считали необходимость в вазопрессорной поддержке. Наличие сепсиса, характеризующегося угрожающей жизни полиорганной недостаточностью, вызванной нарушением ответа организма на инфекцию [200], не оценивали, так как не во всех заявках на консультацию имелась данные, необходимые для расчета индекса SOFA (sequential organ failure assessment score).

*Исходы SARS-CoV-2 инфекции среди пациентов реанимационных отделений.* Первичной конечной точкой исследования была выписка из стационара или летальный исход, задокументированные в федеральной базе данных COVID-19, которая создана по решению Правительства РФ [29]. В эту базу данных включена информация о всех пациентах с установленным диагнозом COVID-19, в том числе вероятным. Если исход заболевания в базе данных зафиксирован не был, то данные о конечной точке запрашивали в соответствующей медицинской организации. Вторичной конечной точкой было развитие септического шока.

### **2.3 Исследование переносимости векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ)**

*Дизайн исследования.* В одномоментное исследование, которое проводили с 29 июня 2021 года по 13 августа 2021 года на базе Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Сеченовского Университета, медицинского центра К+31, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, ФГБОУ ВО МГУ им М.В. Ломоносова, ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница», были включены две группы участников (основная и контрольная), которые были сформированы путем последовательного сплошного включения пациентов, проходивших амбулаторное обследование и лечение в исследовательских центрах [5].

#### ***Критерии включения:***

1. Возраст старше 18 лет;
2. Вакцинация одним или двумя компонентами препарата Гам-КОВИД-Вак (Спутник V);
3. Установленный диагноз ИВРЗ (для основной группы);

#### 4. Отсутствие в анамнезе диагноза ИВРЗ (для контрольной группы).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом Сеченовского Университета.

Данные собраны с использованием анонимной онлайн-анкеты, которую участники исследования заполняли самостоятельно. У участников исследования оценивали демографические данные, сведения о сопутствующих заболеваниях, иммуносупрессивной терапии, типе полученной вакцины и сроках вакцинации, а также развитии местных и системных НЯ после вакцинации.

**Исходы.** В качестве первичной конечной точки считали развитие местных (боль, отек, гиперемия) или системных (лихорадка  $>38,0^{\circ}\text{C}$ , озноб, утомляемость, артралгии, миалгии, тошнота и/или рвота, другие желудочно-кишечные расстройства, головная боль) НЯ. Вторичными конечными точками были выраженность НЯ (незначительная, умеренная, выраженная) и их продолжительность, оцененные субъективно участниками исследования. Пациентов просили указать в анкете сведения о развитии аллергических реакций, фактах обострения ИВРЗ и эпизодах подтвержденной инфекции COVID-19 после вакцинации.

### 2.4 Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США) и языка Python версии 3.9.12 (PSF, США) в среде разработки Jupyter Notebook.

**Описательный анализ.** Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка и гистограмм распределения признаков. Данные для количественных показателей представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (при нормальном распределении) и в виде медианы и межквартильного размаха (при отклонении распределения от нормального). Данные для качественных переменных представлены в виде



абсолютных частот и доли в процентах. Учитывая, что большинство признаков имели распределение, отличное от нормального, при сравнении двух групп по количественному показателю использовали U-критерий Манна-Уитни, при сравнении трех и более групп – критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение групп по качественным признакам проводили с помощью таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$ -Пирсона (при количестве наблюдений в группе  $\geq 10$ ) и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в группе  $< 10$ ). Различия считали достоверными при величине уровня значимости менее 0,05. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости. При множественных попарных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

**Факторный анализ.** Расчет отношения шансов (ОШ) проводили с помощью логистической регрессионной модели. Расчет отношения рисков (ОР) проводили с помощью регрессионной модели Кокса с фиксированными ковариатами с последующей проверкой гипотезы пропорциональности рисков путем анализа гомогенности распределения частных остатков Шенфельда. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера. Сравнение выживаемости по группам проводили с помощью лог-рангового теста.

В проспективном наблюдательном исследовании по анализу факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19 исходные однофакторные регрессионные модели корректировали по возрасту (Модель 1), а также строили многофакторную регрессионную модель по всем признакам с коррекцией по возрасту (Модель 2). Для оценки влияния возраста на исходы проводили категоризацию возраста по квартилям. В многоцентровом нерандомизированном контролируемом исследовании TOFA-COV-2 базовую однофакторную регрессионную модель Кокса корректировали с использованием поправки на обратно взвешенные коэффициенты предрасположенности.

Для выявления предикторов летального исхода использовали логистическую регрессию LogisticRegression из библиотеки Sklearn. Для всех признаков, включенных в регрессионную модель, проводили нормализацию с помощью функции MinMaxScaler из пакета Sklearn. Для обучения и тренировки

регрессионной модели выборку разделяли на тренировочную и тестовую в соотношении 70% / 30% методом `train_test_split` из пакета `Sklearn`. Выбор лучших гиперпараметров логистической регрессионной модели проводили на тестовой выборке поиском по сетке с помощью функции `GridSearchCV` из пакета `Sklearn`. Качество модели оценивали на тестовой выборке с перекрестной кросс-валидацией на 10 блоках. Для оценки качества регрессионных моделей использовали коэффициент детерминации ( $R^2$ ). Включение лабораторно-инструментальных признаков в регрессионную модель проводили путем поиска их оптимальной комбинации для улучшения качества модели с учетом клинической интерпретации данных. Лучшую регрессионную модель представили в виде уравнения. Оценку чувствительности и специфичности лучшей модели проводили с помощью ROC-анализа с кросс-валидацией на 10 блоках. Для модели проводили расчет площади под кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), а также индекса Юдена.

В ретроспективном исследовании по анализу факторов неблагоприятного прогноза у пациентов реанимационных отделений исходную однофакторную модель Кокса корректировали по полу и возрасту (Модель 1), а также проводили многофакторный анализ по всем признакам с коррекцией по полу и возрасту (Модель 2). Для оценки влияния возраста на развитие септического шока и летального исхода проводили категоризацию возраста по квартилям. В основной модели пациентов с ожирением сравнивали с больными с нормальной и избыточной массой тела. При анализе зависимости риска смерти от степени увеличения массы тела с помощью модели Кокса сравнивали пациентов с избыточной массой тела или ожирением разной степени сравнивали с больными с нормальной массой тела.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Проспективное наблюдательное исследование по анализу факторов неблагоприятного прогноза у пациентов Госпиталя Сеченовского Университета

#### 3.1.1 Клинико-демографические показатели у пациентов Госпиталя Сеченовского Университета

*Демографическая характеристика.* В исследование включено 1514 пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией, госпитализированных в Госпиталь на базе УКБ №3 Сеченовского Университета за период с 14 апреля 2020 года по 21 марта 2021 года.

Из 1514 пациентов 35 (2,3%) были исключены из анализа по причине отсутствия данных об исходе госпитализации, что было связано с переводом этих пациентов в другие стационары г. Москвы. Итого, группу исследования составили 1479 (97,7%) из 1514 пациентов. Медиана возраста пациентов составила 71,0 (60,0; 79,0) лет (Рисунок 4).

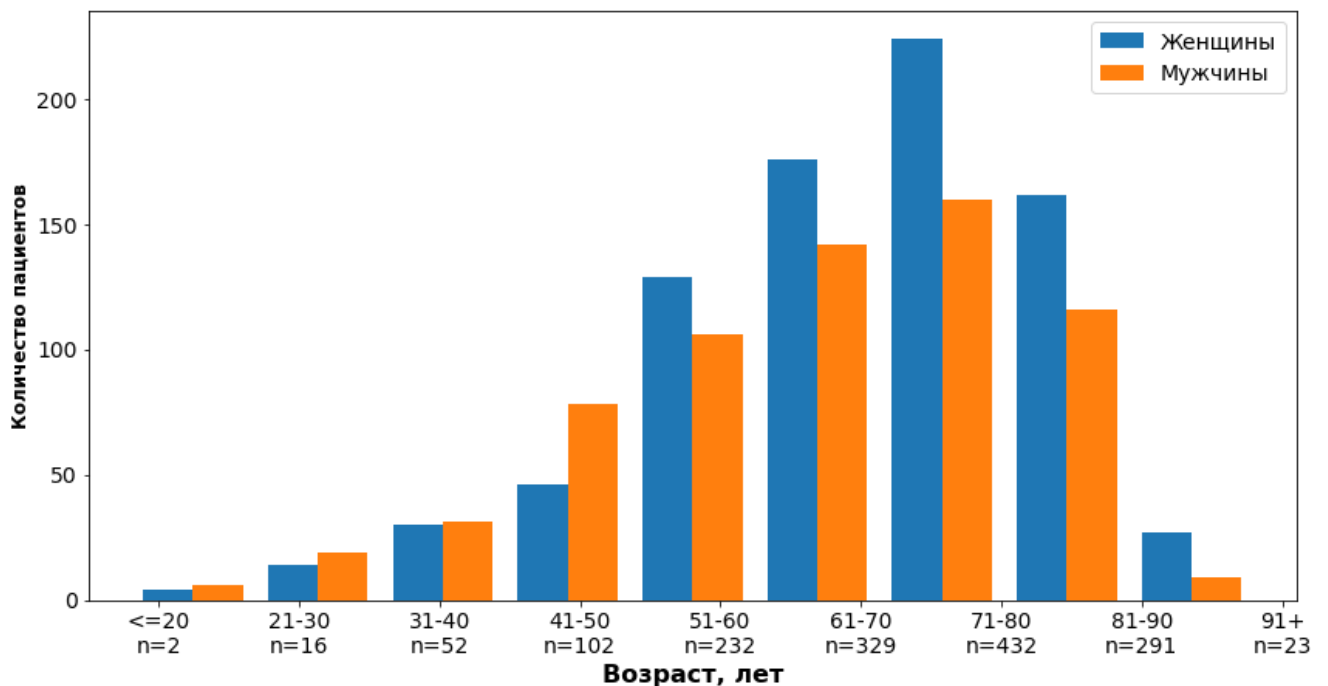


Рисунок 4 – Распределение по возрасту пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией

Женщины были достоверно старше мужчин (медиана возраста 72,0 (61,0; 80,0) лет и 69,0 (57,0; 77,5) лет, соответственно;  $p < 0,0001$ ). Большинство больных (95,3%) были в возрасте старше 40 лет, а более половины (50,4%) – старше 70 лет (Рисунок 4). Среди 1479 обследованных больных доля женщин (54,9%) несколько превышала долю мужчин (45,1%).

**Клинические проявления.** Из 1479 пациентов 1395 (93,6%) отмечали лихорадку, 1348 (91,1%) – выраженную общую слабость, 1187 (80,2%) – кашель, 1152 (77,9%) – одышку, 255 (17,2%) – anosмию, 255 (17,2%) – диарею, 237 (16,0%) – рвоту, 28 (1,9%) – синкопе, 12 (0,8%) – кожные высыпания. Частота выявления большинства дебютных симптомов не зависела от пола (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота дебютных проявлений SARS-CoV-2 инфекции у пациентов нереанимационных отделений в зависимости от пола

Симптомы	Мужчины (n=667)	Женщины (n=812)	p
Лихорадка, n (%)	626 (93,8)	758 (93,3)	0,824
Общая слабость, n (%)	612 (91,8)	736 (90,6)	0,563
Кашель, n (%)	524 (78,6)	663 (81,6)	0,468
Одышка, n (%)	526 (78,9)	626 (77,3)	0,561
Аносмия, n (%)	99 (14,8)	156 (19,2)	0,062
Диарея, n (%)	115 (17,2)	140 (17,2)	1,0
Рвота, n (%)	67 (10,0)	170 (20,9)	<0,0001
Синкопе, n (%)	10 (1,5)	18 (2,2)	0,450
Сыпь, n (%)	7 (1,0)	5 (0,6)	0,707

На момент госпитализации в стационар у пациентов чаще регистрировали до 50% поражения легочной паренхимы (КТ-2 ст.). У женщин достоверно реже, чем у мужчин выявляли КТ-3 ст. ( $p=0,004$ , с учетом поправки на множественные сравнения уровень значимости 0,013). Частота регистрации других КТ стадий не

зависела от пола ( $p>0,05$ ). Менее чем у 2% пациентов на момент поступления не было зафиксировано признаков вовлечения легких по данным КТ (Рисунок 5).

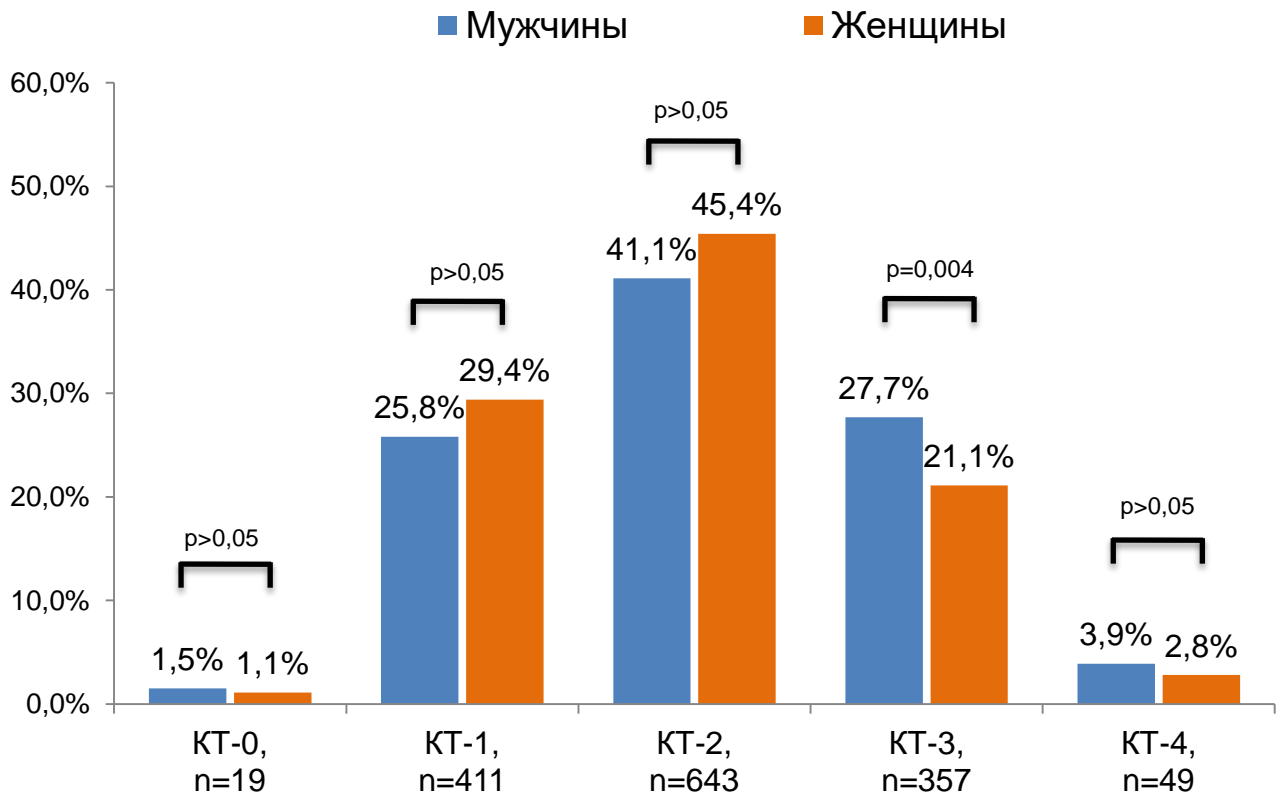


Рисунок 5 – Частота степени поражения легких по КТ на момент поступления в стационар у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией

**Терапия пациентов нереанимационных отделений.** Из 1479 пациентов 1253 (84,7%) получали системные ГКС, 1339 (90,5%) – антикоагулянтные препараты, 69 (4,7%) – фавипиравир, 660 (44,6%) – гидроксихлорохин, 1159 (78,4%) – антибактериальную терапию, 59 (3,9%) – тофацитиниб. Из 1479 пациентов 282 (19,0%) получали препараты на основе моноклональных антител, из них 169 (11,4%) – олокизумаб, 92 (6,2%) – тоцилизумаб, 15 (1,0%) – нетакимаб, 5 (0,3%) – сарилумаб, 1 (0,07%) – канакинумаб. Частота назначения большинства препаратов не зависела от пола (Таблица 4). Антибактериальную терапию несколько чаще проводили у мужчин, чем у женщин.

Таблица 4 – Терапия SARS-CoV-2 инфекции в зависимости от пола

Препараты	Мужчины (n=667)	Женщины (n=812)	p
Глюкокортикостероиды, n (%)	576 (86,4)	677 (83,4)	0,130
Антикоагулянты, n (%)	608 (91,2)	731 (90,0)	0,516
Фавипиравир, n (%)	33 (4,9)	36 (4,4)	0,732
Гидроксихлорохин, n (%)	293 (43,9)	367 (45,2)	0,663
Антибактериальная терапия, n (%)	550 (82,5)	609 (75,0)	0,001
Тофацитиниб, n (%)	32 (4,8)	27 (3,3)	0,191
Моноклональные антитела, n (%)	135 (20,2)	147 (18,1)	0,329
Олоклизумаб, n (%)	81 (12,1)	88 (10,8)	0,481
Тоцилизумаб, n (%)	49 (7,3)	43 (5,3)	0,129
Нетакимаб, n (%)	0	15 (1,8)	<0,0001
Сарилумаб, n (%)	4 (0,6)	1 (0,1)	0,181
Канакинумаб, n (%)	1 (0,1)	0	0,451

**Методы респираторной поддержки.** Из 1479 пациентов у 357 (24,1%) максимальным уровнем респираторной поддержки за весь период госпитализации была назальная оксигенотерапия, у 26 (1,8%) – НИВЛ, у 132 (8,9%) – ИВЛ. Мы не выявили достоверных различий в частота применения различных методов респираторной поддержки в зависимости от пола пациентов (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота применения различных методов респираторной поддержки у пациентов Госпиталя в зависимости от пола

	Мужчины (n=667)	Женщины (n=812)	p
Методы макс. респираторной поддержки:			
Оксигенотерапия, n (%)	169 (25,3)	188 (23,2)	0,374
НИВЛ, n (%)	15 (2,2)	11 (1,4)	0,269
ИВЛ, n (%)	55 (8,2)	77 (9,5)	0,460
Экстубировано, n (%)	5/55 (9,1)	12/77 (15,6)	0,404
Перевод в ОРИТ, n (%)	63 (9,4)	84 (10,3)	0,626

Частота использования назальной оксигенотерапии ( $p=0,145$ ) или НИВЛ ( $p=0,217$ ) не зависела от возраста. Потребность в проведении ИВЛ для поддержания адекватной оксигенации крови чаще возникала у пациентов более старшего возраста ( $p<0,0001$ ; Рисунок 6).

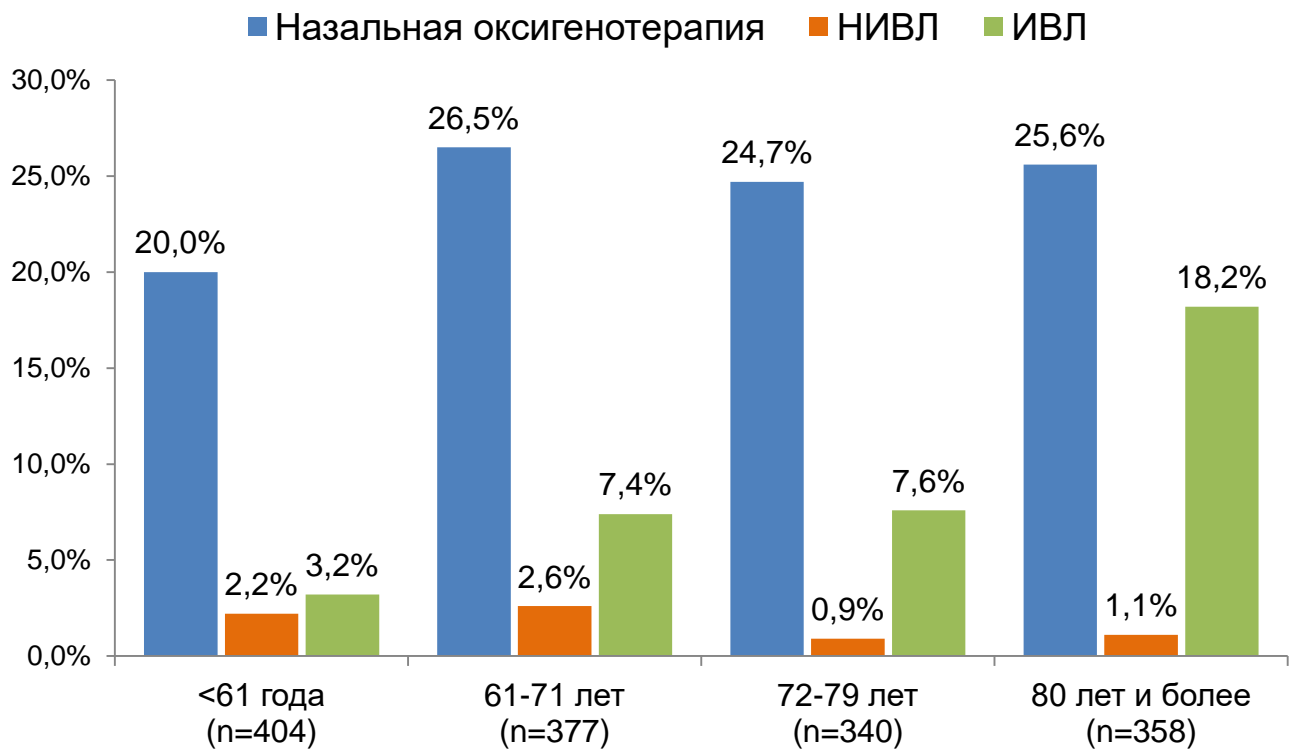


Рисунок 6 – Частота различных методов респираторной поддержки у пациентов, распределенных на квантили по возрасту

Частота перевода пациентов в ОРИТ в связи с нарастанием дыхательной недостаточности увеличивалась с возрастом пациентов ( $p < 0,0001$ ; Рисунок 7).

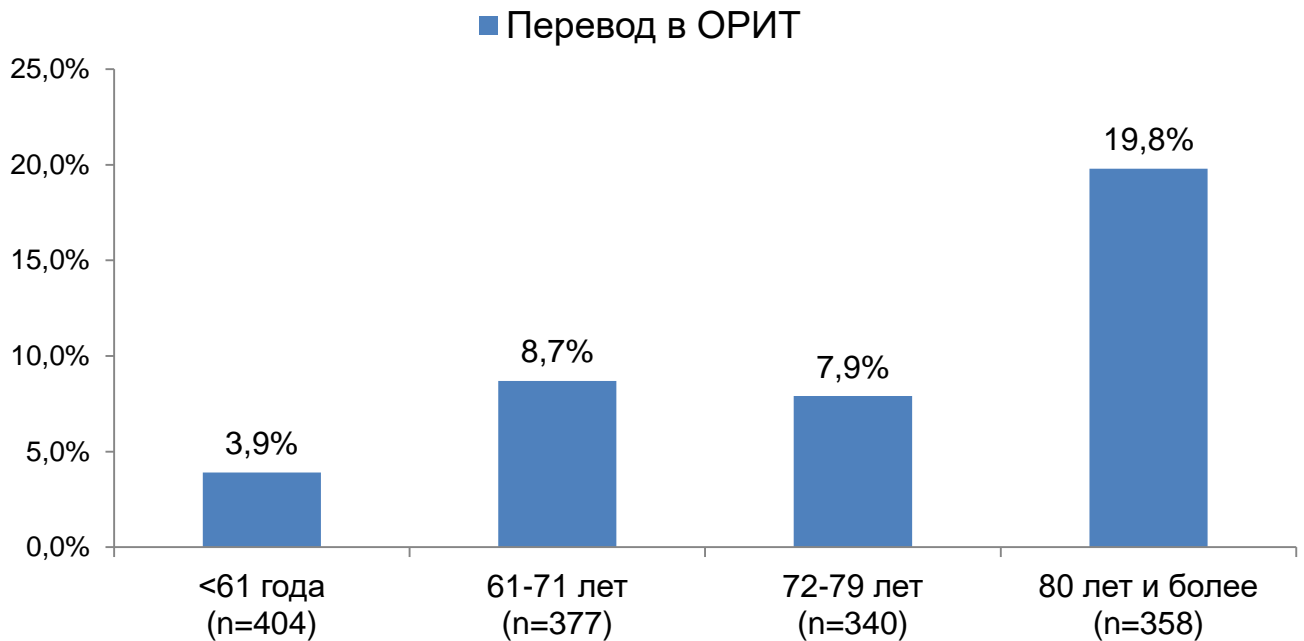


Рисунок 7 – Частота перевода в ОРИТ у пациентов, распределенных на квартили по возрасту

**Сопутствующие заболевания** зарегистрированы у 1287 (87,0%) пациентов, чаще всего выявлялись ССЗ (Таблица 6) [7]. У 192 (13,0%) пациентов сопутствующих заболеваний отмечено не было. Одно из всех сопутствующих заболеваний наблюдалось у 354 (23,9%) пациентов, два – у 414 (27,9%), три и более – у 519 (35,1%).

Артериальная гипертензия выявлена у 1033 (69,8) пациентов, достоверно чаще у женщин, чем у мужчин. ИБС регистрировали у каждого пятого пациента с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Под ИБС понимали наличие в анамнезе указаний на перенесенный инфаркт миокарда ( $n=106$ ; 7,2%), стентирование коронарных артерий ( $n=60$ ; 4,1%) или коронарное шунтирование ( $n=26$ ; 1,8%). ФП фиксировали у каждого десятого пациента, с одинаковой частотой у мужчин и женщин, из которых у 25 пациентов имелось имплантированное внутрисердечное устройство. ОНМК в анамнезе отмечали 69 (4,7) пациентов, частота которого не зависела от пола (Таблица 6).



У пятой части пациентов имелся СД 2 типа (21,3%), а почти у половины больных отмечали ожирение (40,8%), достоверно чаще у женщин, чем у мужчин (Таблица 6). Ожирение 1 степени зарегистрировано у 381 (25,8%) пациентов, 2 степени – у 136 (9,2%) пациентов, 3 степени – у 86 (5,8%) пациентов.

Хронические заболевания легких зарегистрировали у 203 (13,7) пациентов, ревматологические заболевания – у 61 (4,1) пациентов, обе нозологии несколько чаще наблюдали у женщин, чем у мужчин (Таблица 6). Наиболее частыми ревматологическими аутоиммунными заболеваниями были анкилозирующий спондилоартрит (n=23), ревматоидный артрит (n=14), АНЦА-ассоциированные васкулиты (n=13), системная красная волчанка (n=5), системная склеродермия (n=1).

ХБП в анамнезе фиксировали у каждого десятого пациента независимо от пола (Таблица 6). Наиболее частыми причинами ХБП были тубулоинтерстициальный нефрит (n=25), единственная почка (n=14), диабетическая нефропатия (n=9), хронический гломерулонефрит (n=6).

Злокачественные новообразования, впервые возникшие в 2015-2020 г.г., отмечали в анамнезе 131 (8,9%) пациент, чаще солидные опухоли, чем гемобластозы. Частота выявления злокачественных заболеваний не зависела от пола (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота сопутствующих заболеваний у пациентов в зависимости от пола

Параметры	Все (n=1479)	Мужчины (n=667)	Женщины (n=812)	p
ССЗ, n (%)	1077 (72,8)	456 (68,4)	621 (76,5)	<0,0001
АГ, n (%)	1033 (69,8)	431 (64,6)	602 (74,1)	<0,0001
ИБС, n (%)	295 (19,9)	136 (20,3)	159 (19,6)	0,748
ФП, n (%)	146 (9,9)	63 (9,4)	83 (10,2)	0,681
ОНМК, n (%)	69 (4,7)	31 (4,6)	38 (4,7)	1,0
СД 2 типа, n (%)	315 (21,3)	126 (18,9)	189 (23,3)	0,047
Ожирение, n (%)	603 (40,8)	226 (33,9)	377 (46,4)	<0,0001
Хр.заболевания легких, n (%)	203 (13,7)	78 (11,7)	125 (15,4)	0,048
ХБП, n (%)	185 (12,5)	81 (12,1)	104 (12,8)	0,760
ИВРЗ, n (%)	61 (4,1)	16 (2,4)	45 (5,5)	0,003
Солидные опухоли, n (%)	90 (6,1)	46 (6,9)	44 (5,4)	0,283
Гемобласты, n (%)	41 (2,8)	14 (2,1)	27 (3,3)	0,204

Для выявления возрастных особенностей мы разделили исследуемую выборку по квартилям на четыре когорты, проанализировав в них частоту сопутствующих заболеваний (Таблица 7).

Частота ССЗ увеличивалась с возрастом и достигла 86,8-90,2% у пациентов старше 72 лет. СД 2 типа наблюдали более чем у четверти пациентов в возрасте 61 года и старше (25,2-27,1%) и в 2 раза реже у больных более молодого возраста (12,4%). В то же время ожирение в двух когортах пациентов моложе 72 лет зафиксировали примерно в половине случаев (45,5-48,9%), а в когорте пациентов в возрасте старше 72 лет достоверно реже – в 35,6-31,8% случаев (Таблица 7).

Частота хронических заболеваний легких и ХБП увеличивалась с возрастом (Таблица 7).

Ревматологические заболевания выявлялись с одинаковой частотой в различных возрастных подгруппах (Таблица 7).

Частота выявления солидных опухолей достоверно увеличивалась с возрастом и достигала 8,1% у пациентов старше 80 лет. Гемобласты встречались с примерно одинаковой частотой во всех возрастных группах (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота сопутствующих заболеваний у пациентов, распределенных на квантили по возрасту

Параметры	<61 года (n=404)	61-71 лет (n=377)	72-79 лет (n=340)	≥80 лет (n=358)
ССЗ <sup>¶</sup> , n (%)	169 (41,8)	290 (76,9)	295 (86,8)	323 (90,2)
АГ <sup>¶</sup> , n (%)	163 (40,3)	276 (73,2)	282 (82,9)	312 (87,2)
ИБС <sup>¶</sup> , n (%)	10 (2,5)	63 (16,7)	82 (24,1)	140 (39,1)
ФП <sup>¶</sup> , n (%)	8 (1,9)	29 (7,7)	45 (13,2)	64 (17,9)
ОНМК <sup>¶</sup> , n (%)	4 (1,0)	14 (3,7)	17 (5,0)	34 (9,5)
СД 2 типа <sup>¶</sup> , n (%)	50 (12,4)	95 (25,2)	92 (27,1)	78 (21,8)
Ожирение <sup>¶</sup> , n (%)	184 (45,5)	184 (48,9)	121 (35,6)	114 (31,8)
Хр.заболевания легких <sup>§</sup> , n (%)	37 (9,2)	54 (14,3)	47 (13,8)	65 (18,2)
ХБП <sup>¶</sup> , n (%)	31 (7,7)	29 (7,8)	50 (14,7)	75 (20,9)
ИВРЗ, n (%)	19 (4,7)	16 (4,2)	7 (2,1)	19 (5,3)
Солидные опухоли <sup>†</sup> , n (%)	12 (2,9)	24 (6,4)	25 (7,4)	29 (8,1)
Гемобласты, n (%)	13 (3,2)	10 (2,7)	8 (2,3)	10 (2,8)

Примечание: <sup>¶</sup>p<0,0001, <sup>§</sup>p<0,01, <sup>†</sup>p<0,05 для межгрупповых различий по возрасту

**Лабораторные показатели.** У всех пациентов определены основные лабораторные показатели (Таблица 8). У всех пациентов на момент поступления были признаки высокой воспалительной активности заболевания: повышение СРБ, в среднем, до 53,3 мг/л, Д-димера до 0,66 мкг/л, лимфопения –  $0,7 \times 10^9/\text{л}$  (Таблица 8).

Уровень креатинина при поступлении был нормальным и, в среднем, составил 98 мкмоль/л, при этом средняя рСКФ была снижена – 58 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (Таблица 8). Уровень тромбоцитов при поступлении, в среднем, не был изменен (Таблица 8).

Другие маркеры активности (ферритин, ЛДГ) на момент поступления в стационар были исследованы не у всех пациентов, поэтому учитывали их максимальные значения за период госпитализации. Уровень ИЛ-6 (n=349) и прокальцитонина (n=343) определяли в момент ухудшения клинического состояния пациента, при наличии показаний (формирование ОРДС, «цитокинового» шторма, подозрение на генерализованную бактериальную инфекцию).

У мужчин уровень СРБ, ЛДГ, креатинина, АЛТ, АСТ был выше, а абсолютное количество лимфоцитов и тромбоцитов было ниже, чем у женщин (Таблица 8). Уровни Д-димера, глюкозы, ИЛ-6 и прокальцитонина достоверно не отличались по полу (Таблица 8).

Таблица 8 – Лабораторные показатели у мужчин и женщин

Параметры, Me (IQR)	Все (n=1479)	Мужчины (n=667)	Женщины (n=812)	p
СРБ при поступлении, мг/л	53,3 (24,0; 97,4)	62,2 (27,3; 103,9)	46,0 (21,8; 89,4)	0,0002
Лимфоциты при поступлении, $\times 10^9/\text{л}$	0,70 (0,5; 1,1)	0,70 (0,4; 1,0)	0,71 (0,5; 1,1)	0,002
Тромбоциты при поступлении, $\times 10^9/\text{л}$	200 (151; 270)	185 (141; 254)	211 (162; 278)	<0,0001
Д-димер при поступлении, мкг/л	0,66 (0,36; 1,25)	0,69 (0,35; 1,24)	0,65 (0,37; 1,27)	0,951
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	98 (86; 116)	109 (96; 126)	90 (80; 104)	<0,0001
pСКФ при поступлении, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	58 (46; 70)	61 (49; 74)	56 (46; 68)	<0,0001
Ферритин max, мкг/л	469 (266; 848)	631 (366; 1090)	404 (211; 635)	<0,0001
ЛДГ max, ед/л	609 (489; 802)	642 (498; 850)	584 (482; 774)	0,004
АЛТ max, ед/л	44 (27; 78)	52 (29; 91)	39 (24; 68)	<0,0001
АСТ max, ед/л	42 (31; 61)	46 (34; 65)	40 (29; 56)	<0,0001
Глюкоза max, ммоль/л	7,8 (6,1; 10,0)	7,9 (6,1; 10,0)	7,7 (6,1; 10,0)	0,083
ИЛ-6 max, пг/мл	33,1 (12,2; 106,4) <i>n=349</i>	30,3 (12,0; 89,3) <i>n=181</i>	37,7 (12,5; 157,9) <i>n=168</i>	0,092
Прокальцитонин max, нг/мл	0,13 (0,07; 0,37) <i>n=343</i>	0,16 (0,08; 0,39) <i>n=161</i>	0,12 (0,07; 0,36) <i>n=182</i>	0,081

Мы проанализировали лабораторные показатели в четырех когортах пациентов, распределенных на квартили с учетом возраста (Таблица 9).

На момент поступления у пациентов более старшего возраста фиксировали более низкий уровень лимфоцитов, рСКФ, АЛТ, при этом более высокий уровень Д-димера, и креатинина. Уровень СРБ на момент госпитализации имел тенденцию нарастать с возрастом, однако различия не достигали статистически значимого уровня (Таблица 9).

За период госпитализации у пациентов более старшего возраста отмечали более высокий уровень ЛДГ, глюкозы, прокальцитонина (Таблица 9).

Таблица 9 – Лабораторные показатели у пациентов, распределенных на квартили по возрасту

Параметры, Ме (IQR)	<61 года (n=404)	61-71 лет (n=377)	72-79 лет (n=340)	≥80 лет (n=358)
1	2	3	4	5
СРБ при поступлении, мг/л *	47,1 (19,2; 93,9)	52,8 (24,0; 100,9)	59,0 (27,0; 103)	55,8 (23,0; 96,9)
Лимфоциты при поступлении, $\times 10^9/\text{л}$ †	0,86 (0,6; 1,2)	0,7 (0,5; 1,1)	0,68 (0,49; 1,0)	0,6 (0,39; 0,87)
Тромбоциты при поступлении, $\times 10^9/\text{л}$	201 (153; 274)	208 (162; 271)	200 (149; 259)	191 (146; 274)
Д-димер при поступлении, мкг/л †	0,47 (0,27; 0,80)	0,64 (0,34; 1,18)	0,78 (0,41; 1,37)	0,93 (0,55; 1,78)
Креатинин при поступлении, мкмоль/л †	92 (82; 107)	95 (82; 112)	98 (86; 117)	111 (93; 137)
рСКФ при поступлении, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> †	72 (64; 84)	60 (51; 71)	54 (42; 63)	44 (35; 53)
Ферритин max, мкг/л	470 (256; 804)	503 (296; 869)	466 (270; 894)	433 (263; 808)

Продолжение Таблицы 9

1	2	3	4	5
ЛДГ max, ед/л †	594 (462; 803)	600 (499; 786)	594 (502; 773)	653 (496; 871)
АЛТ max, ед/л ¶	60 (34; 106)	46 (27; 81)	43 (24; 62)	35 (22; 60)
АСТ max, ед/л	44 (31; 64)	43 (32; 60)	40 (31; 56)	42 (31; 61)
Глюкоза max, ммоль/л §	7,3 (5,8; 9,0)	8,1 (6,3; 10,5)	7,8 (6,0; 10,2)	8,2 (6,3; 10,1)
ИЛ-6 max, пг/мл	29,6 (12,0; 89,5) <i>n=108</i>	45,1 (13,3; 359,0) <i>n=90</i>	25,4 (11,1; 73,4) <i>n=80</i>	39,3 (14,3; 111,5) <i>n=71</i>
Прокальцитонин max, нг/мл §	0,102 (0,06; 0,25) <i>n=86</i>	0,12 (0,07; 0,33) <i>n=86</i>	0,109 (0,06; 0,36) <i>n=74</i>	0,22 (0,1; 0,57) <i>n=97</i>

Примечание: ¶ $p < 0,0001$ , § $p < 0,001$ , † $p < 0,05$ , \* $p = 0,055$ , для межгрупповых различий по возрасту

Таким образом, профиль пациентов нереанимационных отделений Госпиталя Сеченовского Университета характеризовался преобладанием больных пожилого и старческого возраста (медиана – 71 год) с распространенной вирусной пневмонией (50% и более площади легких у 71% пациентов), нуждающихся в респираторной поддержке (34,8% пациентов), с признаками высокой инфекционно-воспалительной активности заболевания на момент поступления (медиана СРБ 53 мг/л, уровня лимфоцитов  $0,7 \times 10^9$ /л, Д-димера 0,66 мкг/л), а также высокой частотой коморбидных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых (у 72,8%), сахарного диабета (у 21,3%) и ожирения (у 40,8%). При этом у 8,9% пациентов наряду с вышеуказанными факторами имелись активные злокачественные новообразования.

### 3.1.2 Факторы тяжелого течения SARS-CoV-2 пневмонии у пациентов нерезанимационных отделений Госпиталя

В зависимости от максимального за весь период госпитализации уровня респираторной поддержки пациенты были распределены на 4 группы: не получавшие респираторной поддержки, назальная кислородотерапия, НИВЛ и ИВЛ (Таблица 10).

Таблица 10 – Демографические показатели и частота сопутствующих заболеваний в зависимости от уровня респираторной поддержки

Параметры	Атм.воздух (n=964)	Кислород (n=357)	НИВЛ (n=26)	ИВЛ (n=132)
Возраст <sup>¶</sup> , лет; Me (IQR)	70 (58; 78)	71 (62; 80)	66 (55, 73)	79 (70; 84)
Мужчины, n(%)	428 (44,4)	169 (47,3)	15 (57,7)	55 (41,7)
ССЗ <sup>†</sup> , n (%)	684 (70,9)	261 (73,1)	19 (73,1)	113 (85,6)
АГ <sup>‡</sup> , n (%)	657 (68,1)	249 (69,7)	19 (73,1)	108 (81,8)
ИБС <sup>¶</sup> , n (%)	158 (16,3)	87 (24,4)	6 (23,1)	44 (33,3)
ФП <sup>¶</sup> , n (%)	73 (7,6)	44 (12,3)	3 (11,5)	26 (19,7)
ОНМК, n (%)	37 (3,8)	19 (5,3)	2 (7,7)	11 (8,3)
СД 2 типа <sup>¶</sup> , n (%)	173 (17,9)	88 (24,6)	10 (38,4)	44 (33,3)
Ожирение <sup>†</sup> , n (%)	363 (37,7)	170 (47,6)	14 (53,8)	56 (42,4)
Хр.заболевания легких, <sup>†</sup> n (%)	112 (11,6)	60 (16,8)	4 (15,4)	27 (20,5)
ХБП, n (%)	113 (11,7)	49 (13,7)	3 (11,5)	20 (15,2)
ИВРЗ, n (%)	43 (4,5)	9 (2,5)	1 (3,8)	8 (6,0)
Солидные опухоли, n (%)	58 (6,0)	16 (4,5)	2 (7,7)	14 (10,6)
Гемобластозы <sup>¶</sup> , n (%)	21 (2,2)	6 (1,7)	1 (3,8)	13 (9,8)

Примечание: <sup>¶</sup>p<0,0001, <sup>†</sup>p≤0,01, <sup>‡</sup>p<0,05 (межгрупповые различия – критерий Краскела-Уоллиса)



Достоверные гендерные различия между группами отсутствовали. Возраст пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ, был выше, чем возраст пациентов, которым не требовалась инвазивная респираторная поддержка (Таблица 10).

У пациентов с более тяжелым течением SARS-CoV-2 пневмонии, нуждавшихся в ИВЛ, было отмечено увеличение частоты ССЗ в целом, АГ, ИБС, ФП, СД 2 типа, хронических респираторных заболеваний и гемобластозов (Таблица 10).

Отмечалась тенденция к увеличению частоты солидных опухолей у пациентов с более тяжелым течением заболевания, однако различия не достигали статистически значимого уровня ( $p=0,092$ ).

Частота ожирения была наименьшей в группе ИВЛ, а наибольшей в группе НИВЛ. В то же время частота ОНМК, ХБП и ревматологических заболеваний не различалась в четырех группах (Таблица 10).

В логистической регрессионной модели риск потребности в ИВЛ у пациентов старше 61 года был выше, чем у пациентов моложе 61 года, при этом у пациентов старше 80 лет шансы инициации ИВЛ были в 6,7 раз выше (Рисунок 8).

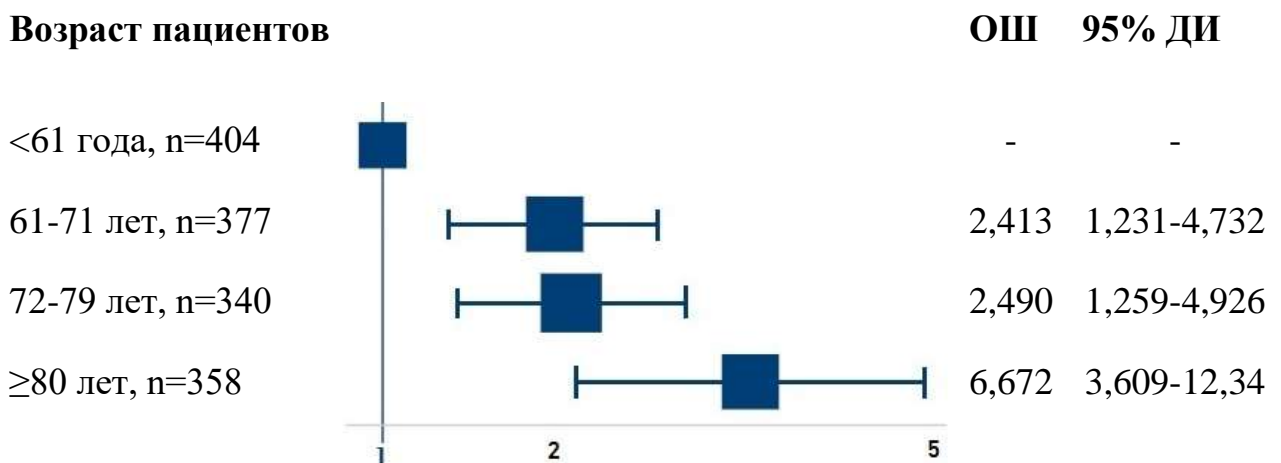


Рисунок 8 – Отношение шансов для возраста пациентов, как фактора, ассоциированного с инициацией ИВЛ (опорная категория – пациенты моложе 61 года)

По данным многофакторной логистической регрессионной модели, с учетом коррекции однофакторных моделей по возрасту, заболеваниями,

ассоциировавшимися с риском инициации ИВЛ, были ФП, СД 2 типа и гемобластозы (Рисунок 9). В многофакторной модели после коррекции на возраст статистическую значимость сохранили только СД 2 типа (ОШ 1,812; 95% ДИ 1,215-2,702;  $p=0,004$ ) и гемобластозы (ОШ 6,384; 95% ДИ 3,011-13,535;  $p<0,0001$ ).

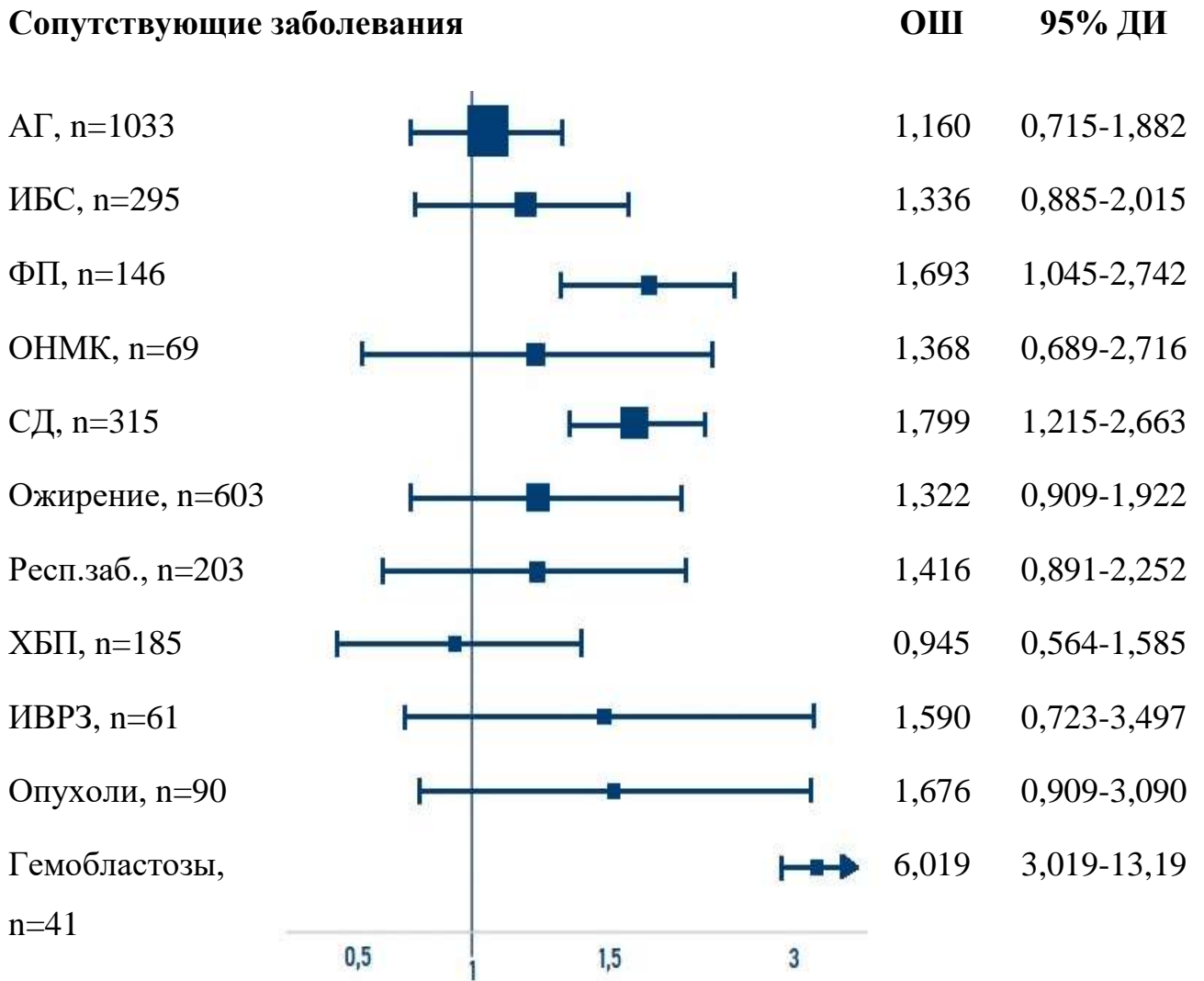


Рисунок 9 – Отношение шансов, с учетом коррекции однофакторных моделей по возрасту, для сопутствующих заболеваний, как факторов, ассоциированных с инициацией ИВЛ

По данным логистического регрессионного анализа риск возникновения потребности в ИВЛ повышался по мере увеличения у пациента количества сопутствующих заболеваний (Рисунок 10).

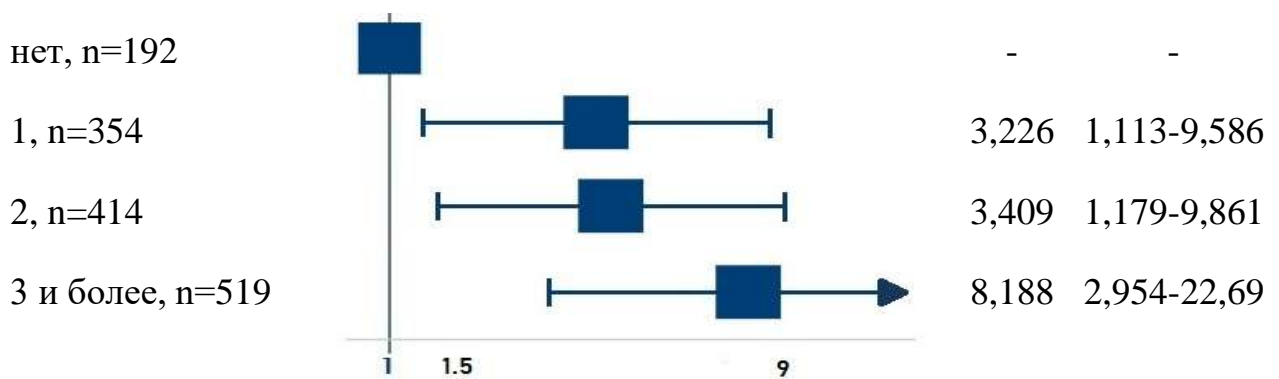
**Количество сопутствующих заболеваний****ОШ 95% ДИ**

Рисунок 10 – Отношение шансов для количества сопутствующих заболеваний, как факторов, ассоциированных с инициацией ИВЛ (опорная категория – отсутствие сопутствующих заболеваний)

### 3.1.3 Выживаемость больных Госпиталя Сеченовского Университета

За период наблюдения умерли 138 (9,3%) пациентов, выжили 1341 (90,7%) [8, 9]. Медиана длительности госпитализации составила 14 (11, 17) дней (диапазон от 0 до 73 дней) и не различалась среди умерших и выживших пациентов ( $p>0,05$ , Рисунок 11). В первые 14 дней госпитализации умерли 68 (4,6%) из 1479 пациентов. В течение 28 дней с момента госпитализации умерли 120 (8,1%) из 1479 пациентов.

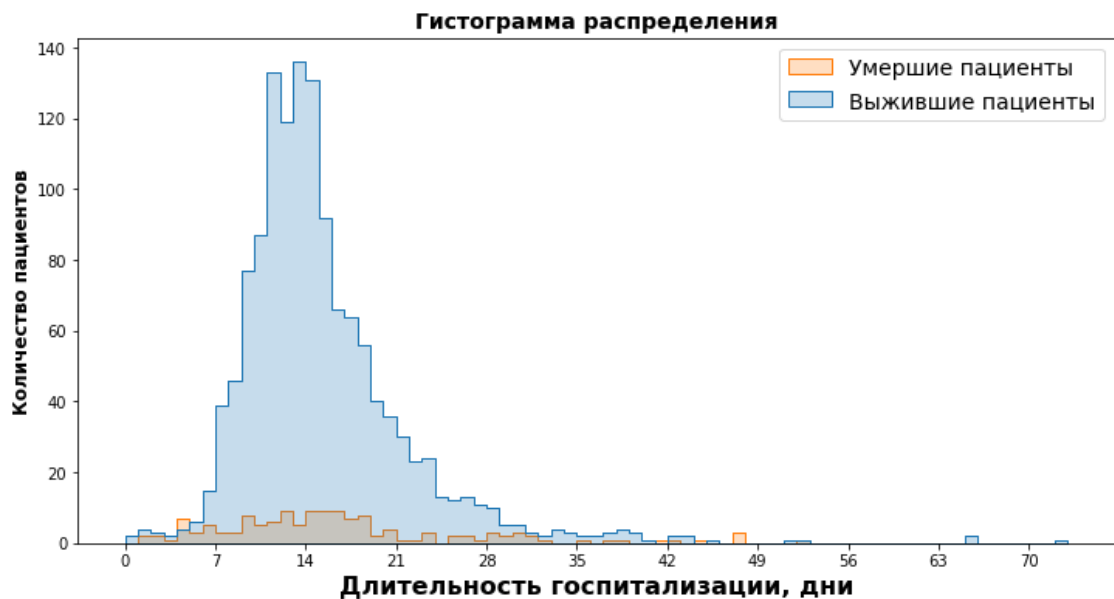


Рисунок 11 – Распределение длительности госпитализации пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией в зависимости от исхода

При оценке методом Каплана-Майера медиана выживаемости пациентов составила 44,0 (40,5; 47,6) дня (Рисунок 12). С момента поступления в стационар 14- и 28-дневная госпитальная выживаемость пациентов, оцененная методом Каплана-Майера, равнялась 94,2% и 76,3%, соответственно.

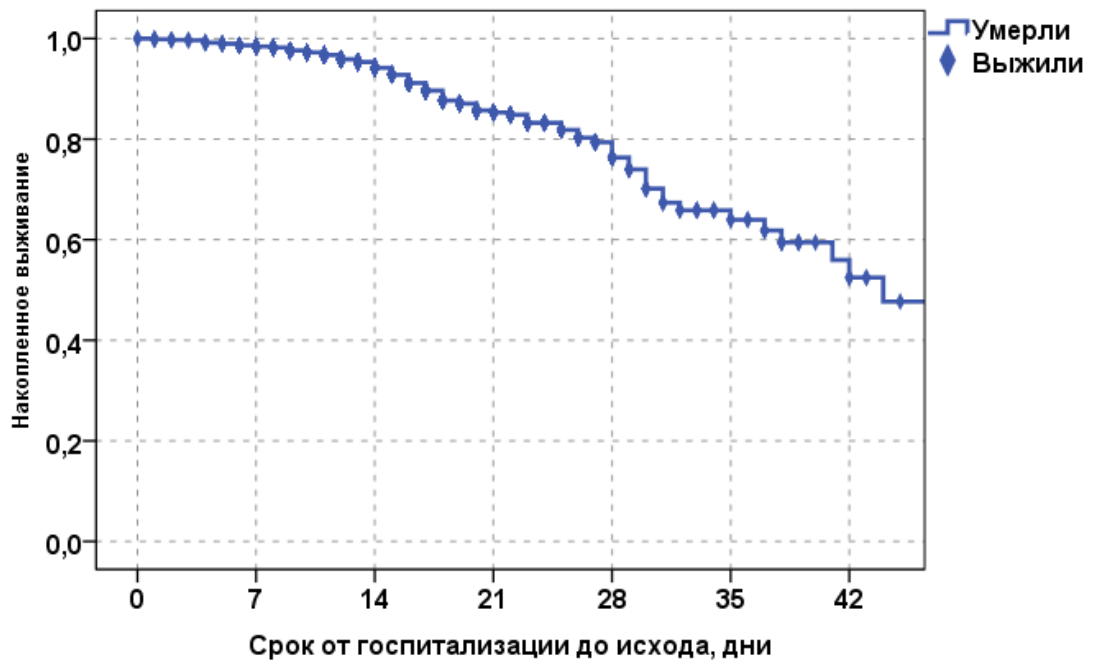


Рисунок 12 – Общая выживаемость пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией

Летальность пациентов, не нуждавшихся в респираторной поддержке, составила 0,3% (3/964), получавших только оксигенотерапию – 0,8% (3/357), только НИВЛ – 15,4% (4/26), ИВЛ – 96,9% (128/132).

Летальность пациентов моложе 60 лет составила 2,7% (11/393), в возрасте от 61 до 71 года – 7,4% (28/349), от 72 до 79 лет – 8,5% (29/311), старше 80 лет – 19,6% (70/288), при этом летальность не зависела от пола (Рисунок 13).

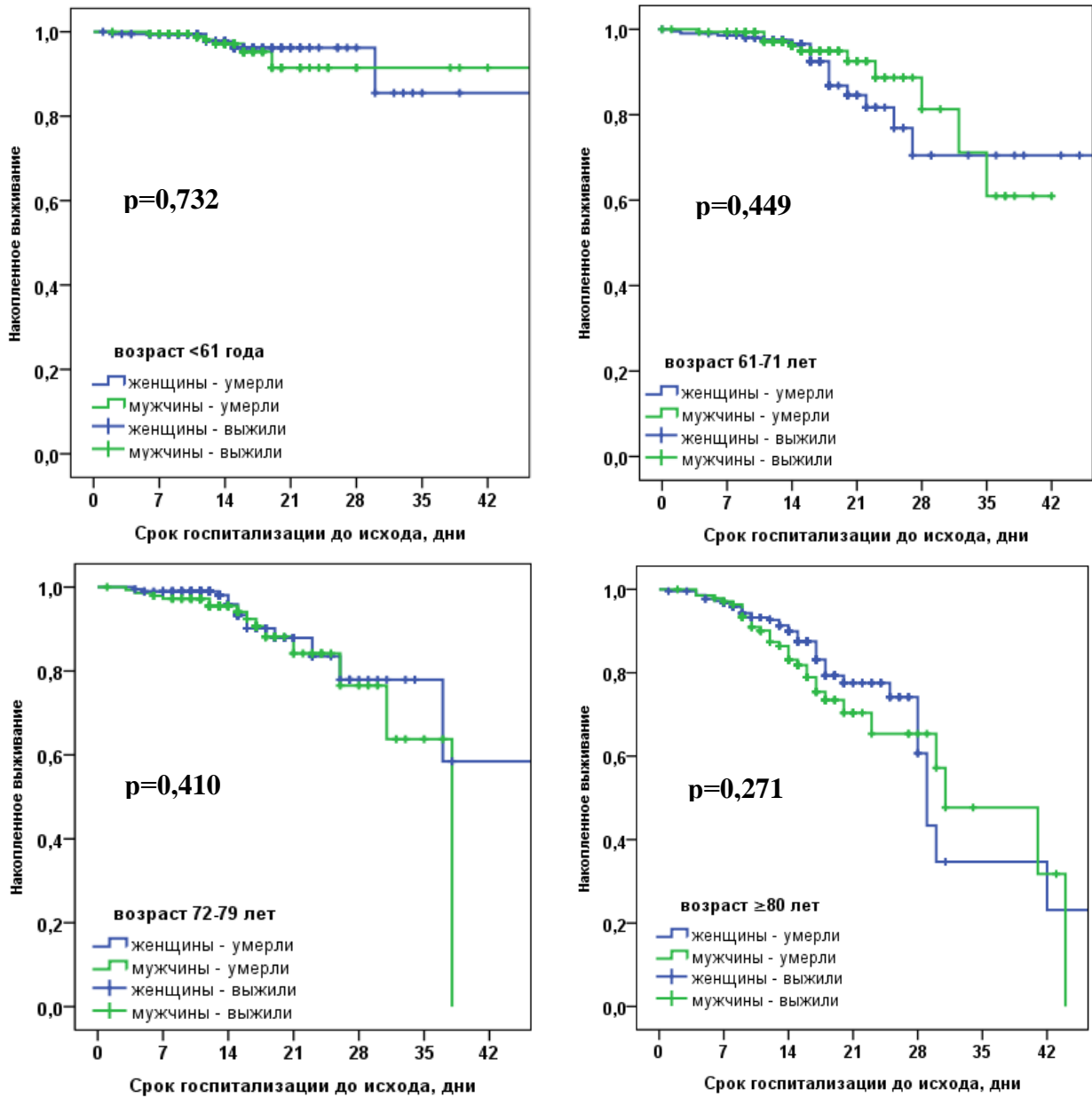


Рисунок 13 – Выживаемость пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией в зависимости от возраста и пола

### 3.1.4 Факторы риска летального исхода у пациентов нерезанимационных отделений Госпиталя

**Поражение легких.** соответствующее степени КТ-2 при поступлении, чаще наблюдали в группе выживших пациентов, в то время как КТ-3 и КТ-4 ст. при поступлении чаще выявляли в группе умерших пациентов (Таблица 11).

В группе умерших больных достоверно чаще требовалась инициация ИВЛ, чем в группе выживших больных (92,8% и 0,3%, соответственно) и, наоборот, доля пациентов, получавших только оксигенотерапию была значительно ниже в группе умерших пациентов, чем в группе выживших пациентов (2,2% и 26,4%, соответственно, Таблица 11).

Таблица 11 – Частота респираторной поддержки и степени поражения легких по КТ при поступлении у выживших и умерших пациентов

Параметры	Выжившие (n=1341)	Умершие (n=138)	p
КТ степень при поступлении:			
КТ-0, n (%)	17 (1,3)	2 (1,5)	1,0
КТ-1, n (%)	381 (28,4)	30 (21,7)	0,11
КТ-2, n (%)	601 (44,8)	42 (30,4)	0,002*
КТ-3, n (%)	308 (22,9)	49 (35,5)	0,002*
КТ-4, n (%)	34 (2,5)	15 (10,9)	<0,0001*
Максимальная респираторная поддержка:			
Оксигенотерапия, n (%)	354 (26,4)	3 (2,2)	<0,0001
НИВЛ, n (%)	22 (1,6)	4 (2,9)	0,465
ИВЛ, n (%)	4 (0,3)	128 (92,8)	<0,0001

*Примечание:* \* С учетом поправки на множественные сравнения уровень значимости 0,013.

**Сопутствующие заболевания.** В группе пациентов, у которых зарегистрировали летальный исход, частота ССЗ, СД 2 типа и онкологических заболеваний была выше, чем в группе выздоровевших пациентов. Частота ожирения, хронических заболеваний легких, ХБП и ревматологических аутоиммунных заболеваний была сопоставимой в двух группах (Таблица 12).

Таблица 12 – Демографические показатели и частота сопутствующих заболеваний у выживших и умерших пациентов Госпиталя

Параметры	Выжившие (n=1341)	Умершие (n=138)	p
Возраст, лет; Me (IQR)	70 (59,0; 78,0)	80 (70,3; 84,0)	<0,0001
Мужчины, n (%)	604 (45,0)	63 (45,7)	0,962
ССЗ, n (%)	958 (71,4)	119 (86,2)	0,0002
АГ, n (%)	919 (68,5)	114 (82,6)	0,0008
ИБС, n (%)	247 (18,4)	48 (34,8)	<0,0001
ФП, n (%)	119 (8,9)	27 (19,6)	0,0001
ОНМК, n (%)	57 (4,3)	12 (8,7)	0,032
СД 2 типа, n (%)	272 (20,3)	43 (31,2)	0,004
Ожирение, n (%)	545 (40,6)	58 (42,0)	0,822
Хр.заболевания легких, n (%)	177 (13,2)	26 (18,8)	0,088
ХБП, n (%)	163 (12,1)	22 (15,9)	0,252
ИВРЗ, n (%)	53 (3,9)	8 (5,8)	0,416
Солидные опухоли, n (%)	75 (5,6)	15 (10,9)	0,022
Гемобластозы, n (%)	28 (2,1)	13 (9,4)	<0,0001

**Лабораторные показатели.** В группе пациентов, у которых наступил летальный исход, был зафиксирован более высокий уровень СРБ, тромбоцитов, Д-димера, креатинина, а также более низкий уровень лимфоцитов на момент поступления (Таблица 13).

За весь период госпитализации максимальный уровень ферритина, ЛДГ, ИЛ-6, прокальцитонина, печеночных трансаминаз и глюкозы был выше в группе умерших пациентов в сравнении с группой выживших пациентов (Таблица 13).

Таблица 13 – Лабораторные показатели у выживших и умерших пациентов

Параметры, Me (IQR)	Выжившие (n=1341)	Умершие (n=138)	p
1	2	3	4
СРБ при поступлении, мг/л	49,9 (23,0; 93,5)	81,0 (50,7; 163,3)	<0,0001
Лимфоциты при поступлении, x10 <sup>9</sup> /л	0,72 (0,5; 1,1)	0,3 (0,2; 0,5)	<0,0001
Тромбоциты при поступлении, x10 <sup>9</sup> /л	198 (151; 263)	223 (150; 328)	0,026
Д-димер при поступлении, мкг/л	0,64 (0,35; 1,21)	1,07 (0,57; 2,49)	<0,0001
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	97 (85; 114)	114 (93; 146)	<0,0001
pСКФ при поступлении, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	59 (48; 71)	46 (32; 59)	<0,0001
Ферритин max, мкг/л	447 (250; 761)	1065 (636; 1741)	<0,0001
ЛДГ max, ед/л	588 (481; 739)	1242 (922; 1862)	<0,0001
АЛТ max, ед/л	44 (26; 77)	48 (30; 92)	0,019
АСТ max, ед/л	41 (30; 57)	62 (46; 102)	<0,0001
Глюкоза max, ммоль/л	7,6 (5,9; 9,6)	10,1 (8,6; 13,8)	<0,0001
ИЛ-6 max, пг/мл	27,9 (11,6; 75,0) <i>n=283</i>	206,5 (40,9; 1438) <i>n=66</i>	<0,0001
Прокальцитонин max, нг/мл	0,098 (0,06; 0,22) <i>n=244</i>	0,40 (0,16; 1,32) <i>n=99</i>	<0,0001



Приводим клиническое наблюдение типичного пациента, поступившего в Госпиталь Сеченовского Университета во 2 волну пандемии.

*Пациент Ч., 69 лет. госпитализирован в инфекционный стационар Госпиталя для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией 31 октября 2021 года на 3 день от момента начала заболевания.*

*Соматический анамнез отягощен по сердечно-сосудистой патологии (с 2009 г. гипертоническая болезнь, перенесенный инфаркт миокарда от 2018 г., операция аорто-коронарного шунтирования от 2019 г.), СД 2 типа и бронхиальной астме.*

*В приемном отделении была проведена КТ органов грудной клетки, выявившая наличие вирусной пневмонии с объемом поражения, соответствующим КТ-1 ст. При госпитализации признаков дыхательной недостаточности не выявлено; отмечен умеренный уровень воспалительной активности заболевания (СРБ 16,93 мг/л), в связи с чем проводилась антикоагулянтная, гастропротективная, симптоматическая жаропонижающая терапия (Таблица 14).*

*На 5 сутки с момента дебюта заболевания (3 сутки госпитализации) в связи с персистирующей лихорадкой до 37,8°C к терапии присоединены ГКС с быстрым клиническим эффектом в виде нормализации температуры тела.*

*Несмотря на проводимую терапию, к 11 дню госпитализации отмечено рентгенологическое прогрессирование пневмонии (объем поражения соответствовал КТ-2 ст.), нарастание уровня воспалительных маркеров (СРБ 71,12 мг/л, фибриноген 6,46 г/л), умеренное снижение показателей оксигенации капиллярной крови на воздухе (до 93%, исходно – 97%), рецидив лихорадки до 37,8°C.*

*С учетом отрицательной динамики состояния пациента и в отсутствие признаков бактериальной инфекции (нормальные значения прокальцитонина) было принято решение о назначении антицитокиновой терапии (олокизумаб 64 мг п/к однократно), в результате чего отмечено постепенное восстановление*

показателей оксигенации крови, нормализация уровней маркеров воспаления (Таблица 14).

Ввиду положительной клинико-лабораторной динамики, пациент был выписан для амбулаторного долечивания на 16 день госпитализации.

Таблица 14 – Схема истории болезни пациента Ч., 69 лет

Сутки госпитализации	1	3	10	11	12	16
Т, °С	38,3	37,8	36,9	37,8	36,3	36,6
Поражение легких, степень	КТ-1	-	-	КТ-2	-	-
SpO <sub>2</sub> , % (на атм. воздухе)	97	97	95	93	96	96
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> /л	7,5	4,5	6,92	7,64	5,0	6,5
Нейтрофилы, x10 <sup>9</sup> /л	4,1	2,9	4,91	5,95	4,0	5,1
Лимфоциты, x10 <sup>9</sup> /л	2,2	1,1	1,3	0,9	0,9	1,2
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л	194	174	175	161	170	234
СОЭ, мм/ч	6	10	26	27	24	17
СРБ, мг/л	16,93	12	14,5	71,12	22,5	6,26
ЛДГ, ед/л	263	188	170	192	167	173
Фибриноген, г/л	3,23	-	4,21	6,46	4,91	2,9
Прокальцитонин, нг/мл	-	-	-	<0,5	-	-
Антицитокиновая терапия	-	-	-	Олокизумаб 64 мг	-	-
ГКС	-	Дексаметазон 8 мг/сут				-
Антикоагулянтная терапия	Бемипарин натрия 3000 ЕД п/к					

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует течение новой коронавирусной инфекции у пациента мужского пола, пожилого

возраста, имеющего значимые сопутствующие патологии – сахарный диабет и перенесённый инфаркт миокарда. Адекватность выбранной лечебной тактики позволила добиться клинического улучшения и выписать пациента из стационара.

**Факторный анализ выживаемости.** Риск летального исхода зависел от возраста. В регрессионной модели Кокса риск развития летального исхода был достоверно выше у пациентов старше 61 года, чем у пациентов моложе 61 года, увеличиваясь в 5,7 раз у пациентов старше 80 лет (Рисунок 14).

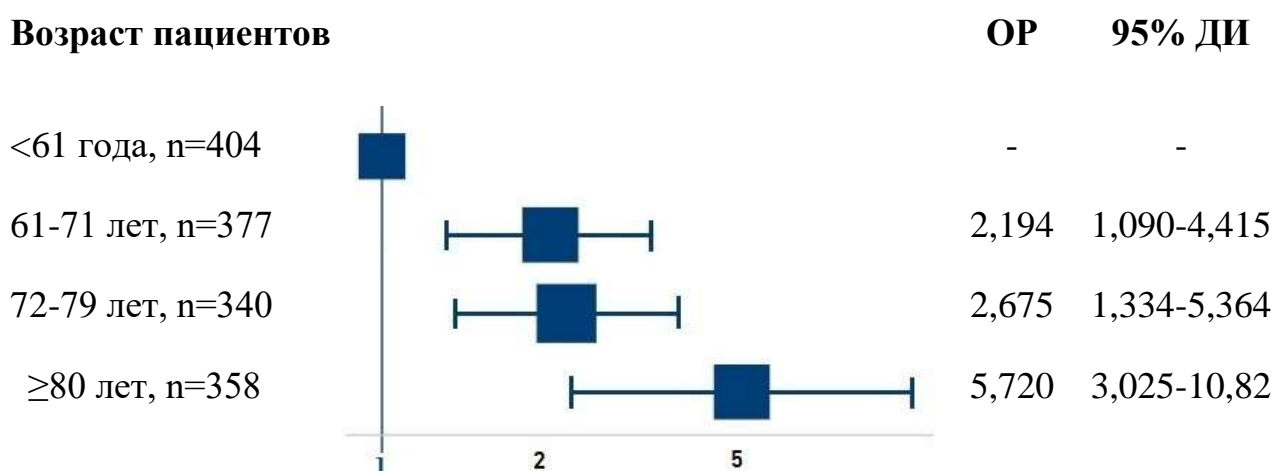


Рисунок 14 – Отношение рисков летального исхода в зависимости от возраста пациентов (опорная категория – пациенты моложе 61 года)

В однофакторных логистических регрессионных моделях с развитием летального исхода ассоциировались АГ, ИБС, ОНМК, ФП, СД 2 типа и онкологические заболевания (Исходная модель). Кроме того, шанс наступления летального исхода повышался с каждой степенью поражения легких по КТ, оцененной на момент поступления в стационар, при более высоком уровне СРБ, тромбоцитов и креатинина на момент госпитализации (Таблица 15).

Однако после внесения в исходную модель поправки на возраст (Модель 1) статистическую значимость сохранили только степень поражения легких по КТ при поступлении, уровень СРБ, тромбоцитов и креатинина при поступлении, а также ФП, СД 2 типа и гемобластозы (Таблица 15).

Таблица 15 – Отношение шансов летального исхода, рассчитанное в логистической регрессионной модели для показателей на момент поступления в стационар

Фактор	Исходная модель		Модель 1		Модель 2	
	ОШ; 95% ДИ	р	ОШ; 95% ДИ	р	ОШ; 95% ДИ	р
1	2	3	4	5	6	7
Пол (мужской)	1,025; 0,721-1,457	0,891	1,220*; 0,849-1,752	0,283		
Возраст, лет	1,067; 1,049-1,086	<0,0001	1,068*; 1,050-1,087	<0,0001	1,067; 1,044-1,091	<0,0001
КТ степень при поступлении	1,649; 1,337-2,033	<0,0001	1,763; 1,417-2,193	<0,0001	1,311; 0,994-1,729	0,055
СРБ., мг/л	1,008; 1,006-1,011	<0,0001	1,008; 1,006-1,011	<0,0001	1,006; 1,003-1,010	<0,0001
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,823; 0,606-1,117	0,210	0,925; 0,775-1,104	0,388	–	–
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,002; 1,001-1,003	0,008	1,002; 1,001-1,004	0,004	1,001; 1,00-1,003	0,083
Д-димер, мкг/л	1,00; 0,998-1,002	0,871	1,00; 0,997-1,002	0,669	–	–
Креатинин, мкмоль/л	1,012; 1,008-1,016	<0,0001	1,008; 1,004-1,012	<0,0001	1,007; 1,003-1,012	0,001
АГ, n=1033	2,181; 1,384-3,438	0,001	1,175; 0,726-1,901	0,512	–	–

Продолжение Таблицы 15

1	2	3	4	5	6	7
ИБС, n=295	2,362; 1,621-3,442	<0,0001	1,386; 0,928-2,069	0,111	–	–
ФП, n=146	2,498; 1,576-3,960	<0,0001	1,628; 1,012-2,620	0,045	1,228; 0,692-2,177	0,483
ОНМК, n=69	2,145; 1,121-4,105	0,021	1,409; 0,724-2,742	0,313	–	–
СД 2 типа, n=315	1,779; 1,212-2,612	0,003	1,607; 1,086-2,380	0,018	1,713; 1,092-2,687	0,019
Ожирение, n=603	1,059; 0,742-1,510	0,752	1,332; 0,921-1,928	0,128	–	–
Респираторные заболевания, n=203	1,527; 0,969-2,406	0,068	1,233; 0,771-1,971	0,382	–	–
ХБП, n=185	1,371; 0,844-2,225	0,202	0,985; 0,597-1,625	0,954	–	–
ИВРЗ, n=61	1,496; 0,696-3,214	0,302	1,503; 0,681-3,319	0,313	–	–
Солидные опухоли, n=90	2,059; 1,147-3,693	0,015	1,725; 0,948-3,138	0,074	–	–
Гемобластозы, n=41	4,877; 2,464-9,654	<0,0001	6,114; 2,902-12,88	<0,0001	2,060; 1,074-3,954	0,030

*Примечание:* Исходная модель: однофакторный анализ; \*анализ 2-х признаков совместно – пол и возраст; Модель 1: многофакторный анализ каждого признака по-отдельности с коррекцией по возрасту; Модель 2: многофакторный анализ по всем признакам с коррекцией по возрасту

Для выявления ранних факторов, ассоциированных с выживаемостью в многофакторную модель были включены только лабораторные показатели, оцененные на момент поступления в стационар (Таблица 15).

В многофакторной логистической регрессионной модели по всем признакам с коррекцией по возрасту (Модель 2) с летальным исходом значимо ассоциировались уровень СРБ (увеличение ОШ на 6% на каждые 10 мг/мл) и креатинина (увеличение ОШ на 7% на каждые 10 мкмоль/л), оцененных при поступлении, а также СД 2 типа (увеличение ОШ в 1,7 раз) и гемобластозы (увеличение ОШ в 2 раза; Таблица 15).

Кроме того, мы оценили вклад остальных лабораторных признаков воспалительного ответа и органного повреждения, за весь период госпитализации (Таблица 16).

В многофакторной модели с поправкой на возраст пациентов шанс наступления летального исхода повышался с нарастанием уровня ферритина (увеличение ОШ на 10% на каждые 100 мкг/л), ЛДГ (увеличение ОШ на 20% на каждые 100 ед/л), ИЛ-6 (увеличение ОШ на 1% на каждые 10 пг/мл) и глюкозы (увеличение ОШ на 13% на каждый 1 ммоль/л; Таблица 16).

Таблица 16 – Отношение шансов летального исхода, рассчитанное в логистической регрессионной модели для максимальных значений параметров за период госпитализации

Фактор	Исходная модель		Модель 1		Модель 2	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Ферритин max, мкг/л	1,001; 1,001-1,002	<0,0001	1,001; 1,001-1,002	<0,0001	1,001; 1,0001-1,0011	0,006
ЛДГ max, ед/л	1,003; 1,003-1,004	<0,0001	1,003; 1,003-1,004	<0,0001	1,002; 1,001-1,003	<0,0001
АЛТ max, ед/л	1,002; 1,001-1,004	<0,0001	1,005; 1,003-1,006	<0,0001	0,9954; 0,985-1,005	0,333
АСТ max, ед/л	1,008; 1,006-1,011	<0,0001	1,011; 1,008-1,014	<0,0001	1,008; 0,998-1,018	0,117
Глюкоза max, ммоль/л	1,122; 1,084-1,161	<0,0001	1,126; 1,085-1,169	<0,0001	1,128; 1,024-1,244	0,015
ИЛ-6 max, пг/мл	1,001; 1,0001-1,0011	<0,0001	1,001; 1,0001-1,0011	<0,0001	1,001; 1,0001-1,0011	0,002
Прокальцитонин max, нг/мл	1,00; 0,992-1,007	0,928	0,999; 0,992-1,007	0,825	–	–

*Примечание:* Исходная модель: однофакторный анализ; Модель 1: многофакторный анализ каждого признака по отдельности с коррекцией по возрасту; Модель 2: многофакторный анализ по всем признакам с коррекцией по возрасту

Отдельно мы уточнили наиболее уязвимые группы пациентов в зависимости от исходного уровня рСКФ. По данным многофакторной логистической модели с коррекцией на возраст риск летального исхода возрастал в 5 раз у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, оцененной на момент госпитализации в стационар. (Рисунок 15).

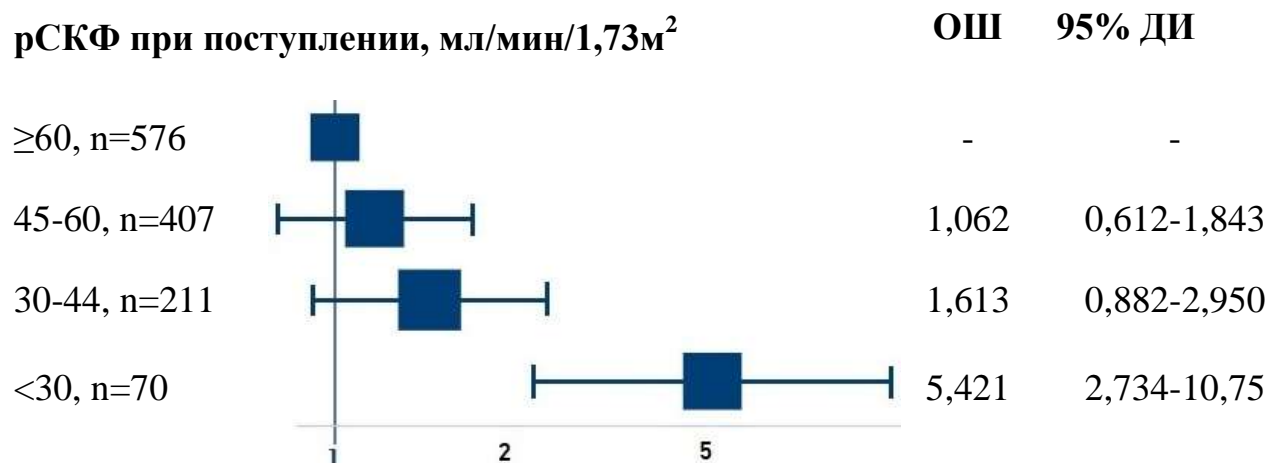


Рисунок 15 – ОШ летального исхода в зависимости от исходной рСКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (опорная категория – рСКФ ≥60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)

Для большинства переменных в результате анализа распределения частных остатков была подтверждена гипотеза пропорциональности рисков, в связи с чем дальнейший анализ проводился с применением регрессии Кокса. Для параметров степень поражения легких по КТ при поступлении, уровень СРБ, лимфоцитов, креатинина при поступлении, ожирение и ФП гипотеза пропорциональности рисков не подтверждена, поэтому данные параметры исключены из многофакторного анализа.

В однофакторных регрессионных моделях Кокса заболеваниями, ассоциированными с развитием летального исхода, были АГ, ИБС, ОНМК и онкологические заболевания (Исходная модель). Однако после коррекции исходной модели на возраст (Модель 1) статистическую значимость сохранили только гемобластозы (Таблица 17).



Таблица 17 – Отношение рисков летального исхода, рассчитанное в регрессионной модели Кокса

Фактор	Исходная модель		Модель 1	
	ОР; 95% ДИ	p	ОР; 95% ДИ	p
1	2	3	4	5
Пол (мужской)	1,08; 0,77-1,51	0,67	1,22*; 0,87-1,71	0,26
Возраст, лет	1,06; 1,04-1,08	<0,005	1,06*; 1,04-1,08	<0,005
КТ степень при поступлении	1,54; 1,28-1,85	<0,005	–	–
СРБ при поступлении, мг/л	1,01; 1,00-1,01	<0,005	–	–
Лимфоциты при поступлении, x10 <sup>9</sup> /л	1,00; 0,90-1,11	0,98	–	–
Тромбоциты при поступлении, x10 <sup>9</sup> /л	1,00; 1,00-1,00	0,07	1,00; 1,00-1,00	0,08
Д-димер при поступлении, мкг/л	1,00; 1,00-1,00	0,95	1,00; 1,00-1,00	0,73
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	1,01; 1,01-1,01	<0,005	–	–
АГ, n=1033	1,91; 1,23-2,97	<0,005	1,19; 0,76-1,87	0,46
ИБС, n=295	1,95; 1,37-2,78	<0,005	1,27; 0,88-1,83	0,2
ФП, n=146	1,98; 1,30-3,01	<0,005	–	–
ОНМК, n=69	2,05; 1,13-3,71	0,02	1,47; 0,81-2,66	0,21
СД 2 типа, n=315	1,43; 1,00-2,05	0,05	1,44; 1,00-2,08	0,05

Продолжение Таблицы 17

1	2	3	4	5
Ожирение, n=603	1,04; 0,74-1,46	0,82	–	–
Респираторные заболевания, n=203	1,08; 0,70-1,66	0,73	1,02; 0,67-1,57	0,91
ХБП, n=185	1,33; 0,84-2,10	0,22	1,06; 0,66-1,68	0,81
ИВРЗ, n=61	1,09; 0,53-2,24	0,81	1,30; 0,64-2,68	0,47
Солидные опухоли, n=90	1,62; 0,94-2,78	0,08	1,32; 0,76-2,27	0,32
Гемобласты, n=41	1,75; 0,97-3,16	0,06	2,01; 1,12-3,63	0,02

*Примечание:* Исходная модель: однофакторный анализ; \*анализ 2-х признаков совместно – пол и возраст; Модель 1: многофакторный анализ каждого признака по-отдельности с коррекцией по возрасту

Увеличение количества сопутствующих заболеваний было ассоциировано с увеличением рисков летального исхода. Так, у пациентов с тремя и более сопутствующими заболеваниями отношение рисков смерти было в 4,2 раза выше, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний (Рисунок 16).

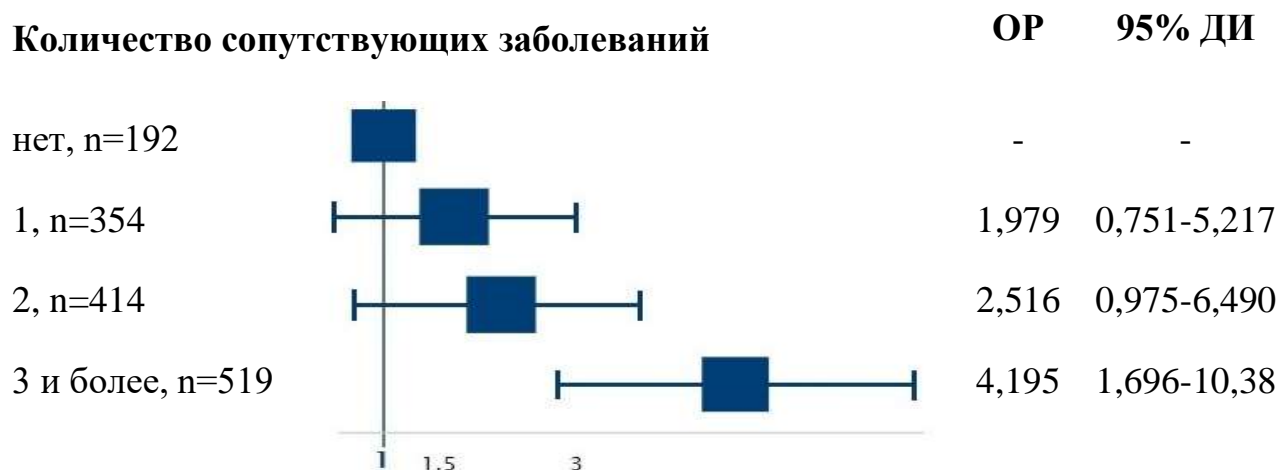


Рисунок 16 – Отношение рисков летального исхода в зависимости от количества сопутствующих заболеваний (опорная категория – отсутствие сопутствующих заболеваний)

**Предикторы летального исхода.** Для выявления предикторов летального исхода проведена нормализация данных, затем на тренировочном наборе построена логистическая регрессионная модель с выбором лучших параметров по сетке. Качество модели оценено на тестовой выборке с перекрестной кросс-валидацией на 10 блоках.

В модель, показавшую лучшее качество ( $R^2 = 0,93$ ) включали клинические, лабораторные и инструментальные данные на момент поступления пациентов, а также наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний. Получившуюся многофакторную регрессионную модель записали в виде уравнения для предсказания вероятности развития летального исхода у пациента на момент поступления в стационар (Уравнение 1).

#### Уравнение 1.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}};$$

$$Z = -0,324 * \text{Возраст} - 0,054 * \text{КТ} + 1,486 * \text{СРБ} - 298,14 * \text{Л} + 3,944 * \text{ТР} - \\ - 0,447 * \text{Д} + 1,951 * \text{КР} + 0,344 * \text{ФП} - 0,073 * \text{СД} + 0,174 * \text{ОНКО};$$

где **P** – вероятность наступления летального исхода; **e** – экспонента; **Возраст**, лет; **КТ** – степень поражения легких по КТ при поступлении; **СРБ** – С-реактивный

белок при поступлении (мг/л); **Л** – Лимфоциты при поступлении ( $\times 10^9/\text{л}$ ); **ТР** – Тромбоциты при поступлении ( $\times 10^9/\text{л}$ ); **Д** – Д-димер при поступлении (мкг/л); **КР** – Креатинин при поступлении (мкмоль/л), **ФП** – наличие фибрилляции предсердий, **СД** – наличие СД 2 типа, **ОНКО** – наличие гематологического заболевания.

Вероятность наступления летального исхода находится в диапазоне от 0 до 1. Значение  $P=0$  соответствует отсутствию риска летального исхода на момент госпитализации, значение  $P=1$  соответствует очень высокому риску летального исхода на момент госпитализации.

При проведении ROC-анализа модели (Уравнение 1) с кросс-валидацией на 10 блоках площадь под кривой (AUC) была 0,78 (95% ДИ 0,99-0,57). Лучшая чувствительность и специфичность данной модели в точке Юдена составили 73,8% и 70,1%, соответственно (Рисунок 17).

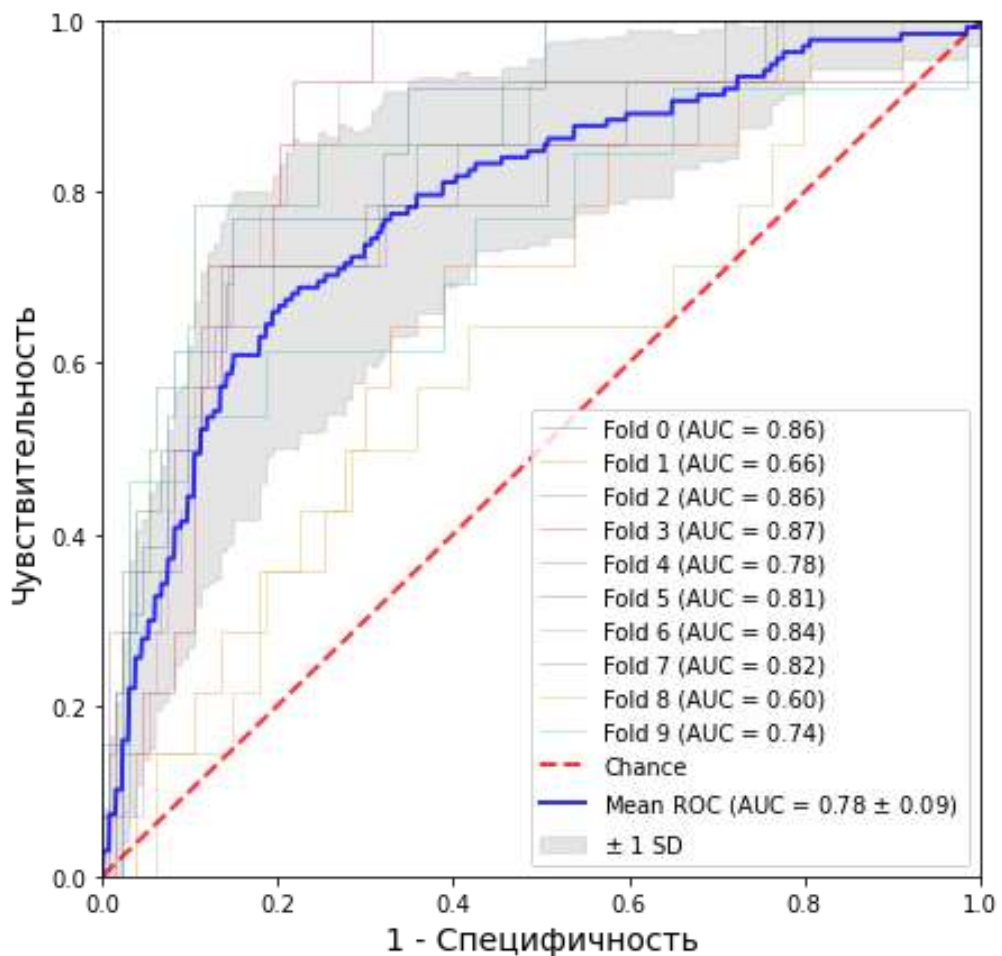


Рисунок 17 – ROC-кривая многофакторной регрессионной модели (Уравнение 1) для предсказания вероятности наступления летального исхода

Представляем наблюдение пациента с гематологическим заболеванием и тяжелым течением коронавирусной инфекции.

У пациента И., 44 лет в июне 2020 года диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» пациенту были проведены 4 курса ПХТ по схеме R-DA-EPOCH (последнее введение 23 сентября 2020 года).

С 3 октября 2020 года госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где проходил лечение по поводу агранулоцитоза, фебрильной нейтропении. Получал антибактериальную (амикацин, цефоперазон/сульбактам), противогрибковую (флуконазол) терапию, проводилась стимуляция лейкопоза препаратом лейкостим. Несмотря на проводимую терапию сохранялась фебрильная лихорадка, в связи с чем 5 октября 2020 года проведено исследование назофарингеального мазка на РНК SARS-CoV-2, результат которого подтвердил наличие COVID-19.

6 октября 2020 года пациент переведен в Госпиталь Сеченовского Университета с диагнозом:

Основное заболевание: Диффузная В-крупноклеточная лимфома, поп-GCB типа, BCL2-позитивная, с высокой пролиферативной активностью с вовлечением лимфоузлов по обе стороны диафрагмы, инфильтрацией и отеком периваскулярной, паравертебральной клетчатки, контактной инвазией паракостальной плевры справа, правой ножки диафрагмы и поясничных мышц. Состояние после предфазы (1 день), 4 курсов R-DA-EPOCH.

Осложнения основного заболевания: Агранулоцитоз. Выпот в правой плевральной полости. Спленомегалия. Уретерогидронефроз правой почки на счет компрессии тазового сегмента.

На момент госпитализации в инфекционный стационар в клиническом анализе крови отмечались нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени (гемоглобин 110 г/л), лимфопения 0,6 тыс/мкл, повышение СОЭ до 28 мм/ч, активности трансаминаз (АЛТ 50 ед/л, АСТ 50 ед/л), маркеров воспаления (СРБ 67,67 мг/л, ферритин 906,4 мкг/л, фибриноген 5,13 г/л, ИЛ-6 11,1 пг/мл).

Также обращало внимание повышение уровня прокальцитонина (0,432 нг/мл). Объем поражения легких на момент госпитализации соответствовал пневмонии легкой степени (КТ-1; до 25% с обеих сторон). Признаков дыхательной недостаточности не было. Продолжена проводимая антибактериальная, противогрибковая, гастропротективная (омепразол), симптоматическая жаропонижающая терапия (Таблица 18).

Контроль КТ органов грудной клетки от 09 октября 2020 года не выявил убедительных признаков прогрессирования заболевания (объем поражения в пределах КТ-1 ст.), отмечена минимальная положительная лабораторная динамика в виде снижения уровня СРБ до 25 мг/л (Таблица 18).

На 9-е сутки заболевания (13 октября, срок заболевания оценивался приблизительно на основании результатов ПЦР-исследования) отмечено прогрессирование признаков ДН, потребовавшее инициации назальной оксигенотерапии 5-8 л/мин. В связи с этим проведена КТ органов грудной клетки – вирусная пневмония с объемом поражения КТ-3. Отмечено нарастание лейкопении, уровня СРБ, рецидив лихорадки до 38,3°C (Таблица 18). С учетом агранулоцитоза было принято решение воздержаться от назначения антицитокиновых лекарственных препаратов, начата противовоспалительная терапия ГКС в дозе 12 мг в сутки, была скорректирована антибактериальная терапия с учетом чувствительности локальных микроорганизмов к антибиотикам.

Несмотря на проводимое лечение, сохранялась выраженная дыхательная недостаточность, прогрессирование лейкопении (до 1 тыс/мкл), воспалительной активности (СРБ до 95 мг/л), отмечено рентгенологическое прогрессирование пневмонии до КТ-4 ст. (Таблица 18). С учетом этого, 19 октября 2022 года по жизненным показаниям проведена внутривенная инфузия тоцилизумаба в дозе 400 мг.

В динамике отмечено быстрое снижение лабораторных маркеров активности воспаления, постепенное разрешение дыхательной

*недостаточности, позволившее прекратить проводимую респираторную поддержку.*

*Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии 28 октября 2020 года (на 24 сутки заболевания) для амбулаторного долечивания.*

Таблица 18 – Схема истории болезни пациента И., 44 лет

Дата	06.10	09.10	13.10	19.10	21.10	28.10
Т, °С	38,6	37,2	38,3	36,4	36,3	36,5
SpO <sub>2</sub> , %	97 атм.воз.	97 атм.воз.	90 атм.воз. 97 (O <sub>2</sub> )	85 атм.воз. 95 (O <sub>2</sub> )	88 атм.воз. 98 (O <sub>2</sub> )	94 атм.воз.
Поражение легких, степень	КТ-1	КТ-1	КТ-3	КТ-4	-	КТ-2
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> /л	9,9	8,3	2,9	1	1,88	4,4
Нейтрофилы, x10 <sup>9</sup> /л	7,8	6,9	1,74	0,6	1,55	2,13
Лимфоциты, x10 <sup>9</sup> /л	0,6	0,3	0,87	0,2	0,2	1,42
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л	235	239	288	348	349	227
СОЭ, мм/ч	28	26	26	30	21	14
СРБ, мг/л	67,67	25	48	95	39	7
Креатинин, мкмоль/л	113,6	95,2	75,2	67,8	68,2	65,3
Д-димер, мкг/мл	800	970	810	830	790	620
Прокальцитонин, нг/мл	0,432	0,175	0,043	0,116	0,102	0,043
ИЛ-6, пг/мл	11,1	-	24,3	38,9	-	<7
Антициткиновая терапия	-	-	-	Тоцилизумаб 400 мг в/в	-	-
ГКС	-	-	Дексаметазон 8 мг/сут			-
Антибактериальная и противогрибковая терапия	Цефтриаксон 1 г 2 р/сут Амикацин 1 г/сут		Меропенем 1 г 3 р/сут			-
			Левифлоксацин 500 мг 2 р/сут			
			Флуконазол 150 мг 1 р/сут			
Антикоагулянтная терапия	Эноксапарин натрия 4000 ЕД 2 р/сут п/к					



Таким образом, несмотря на наличие у пациента тяжелой онкогематологической патологии, требовавшей применения иммуносупрессивной терапии, проведенное лечение оказалось эффективным и пациент был выписан из стационара. При расчете риска летального исхода у данного пациента по Уравнению 1:  $Z = -0,324*44 - 0,054*1 + 1,486*67 - 298,14*0,6 + 3,944*235 - 0,447*800 + 1,951*113,6 + 0,344*0 - 0,073*0 + 0,174*1$ ;  $P = 1$ , что демонстрирует очень высокий риск летального исхода у пациента на момент поступления в стационар. Благодаря правильно выбранной тактике ведения пациента, своевременному назначению противовоспалительной и антицитокиновой терапии, несмотря на высокий прогнозируемый риск, удалось предотвратить неблагоприятный исход.

Летальность среди пациентов, госпитализированных в нереанимационные отделения Госпиталя, составила 9,3%. Показатель летальности не зависел от пола, но увеличивался с возрастом (19,6% среди больных в возрасте старше 80 лет), при этом в возрасте старше 60 лет риск смерти был в 2,1 раза выше, чем в более молодом возрасте. Кроме того, нами подтверждено значимое негативное влияние на выживаемость пациентов сопутствующих заболеваний, в первую очередь ФП, СД 2 типа и гемобластозов. В нашей выборке пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией риск летального исхода увеличивался в 4,2 раза при наличии у пациента трех и более сопутствующих заболеваний. Помимо коморбидностей определить прогноз пациента помогают лабораторно-инструментальные показатели, оцененные на момент поступления в стационар, а именно, в разработанной и валидированной нами прогностической модели рекомендована оценка степени поражения легких по КТ, уровня СРБ, лимфоцитов, тромбоцитов, Д-димера и креатинина. Во время госпитализации важен контроль уровня ЛДГ, ферритина и ИЛ-6, поскольку повышение этих показателей ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

### **3.1.5 Многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование TOFA-COV-2**

*Демографические показатели.* Из общего количества пациентов Госпиталя Сеченовского Университета в исследование было включено 384 пациента с COVID-19 с медианой возраста 60 (48; 70) лет [19]. Из всех обследованных пациентов 212 были мужского пола (55,2%). SARS-Cov-2 идентифицирован в мазках из носо- и ротоглотки методом ПЦР у 180 (46,9%) пациентов. Все пациенты имели типичные изменения на КТ, характерные COVID-19 ассоциированной пневмонии, и высокие баллы по шкале CO-RADS (4 или 5 баллов). Медиана срока пребывания в стационаре до развития летального исхода или выписки на амбулаторное долечивание составила 16 (14; 20) дней. Основная группа включила 131 пациента (34,1%), получавших тофацитиниб в дополнение к стандартному протоколу лечения, контрольная группа включила 253 пациента (65,9%), получавших только стандартное лечение.

Кроме того, все пациенты группы тофацитиниба и группы контроля были дополнительно разделены на подгруппы в зависимости от исходного уровня сатурации кислорода: с низкой (93% или ниже) и нормальной (94% или выше) сатурацией кислорода.

*Клиническая характеристика пациентов со сниженной сатурацией.* У 257 пациентов, в том числе у 72 из группы тофацитиниба, сатурация кислорода в состоянии покоя на воздухе на момент включения в исследование составляла 93% и ниже (Таблица 19).

Пациенты в группе тофацитиниба и контрольной группе были хорошо сопоставимы по возрасту и полу (Таблица 19). Срок от начала заболевания до госпитализации был несколько выше в группе тофацитиниба.

У половины пациентов на слизистых оболочках верхних дыхательных путей удалось идентифицировать вирус методом ПЦР (Таблица 19).

Частота персистирующей лихорадки была сопоставима в двух группах, однако выраженность лихорадки была достоверно выше в группе тофацитиниба (Таблица 19).

У пациентов группы тофацитиниба зафиксирован меньший объем вовлечения легких по данным КТ по сравнению с группой контроля, хотя у всех пациентов отмечали нормальную сатурацию кислорода при дыхании с помощью низкопоточной назальной оксигенации (не более 5 л/мин). Пациенты не нуждались в высокопоточной оксигенации или НИВЛ (Таблица 19).

Таблица 19 – Исходные демографические и клинические характеристики пациентов со сниженной сатурацией кислорода [19]

Параметр	Группа тофацитиниба (n=72)	Контрольная группа (n=185)	p
Возраст, годы; Me (IQR)	61 (50-68)	61 (52-71)	0,95
Мужской пол, n (%)	39 (54,2)	102 (55,1)	0,89
Время от начала заболевания до госпитализации, дни; Me (IQR)	10 (7-12)	8 (6-10)	<0,01
Положительная ПЦР на COVID-19, n (%)	35 (48,6)	77 (41,6)	0,33
Персистирующая лихорадка, n (%)	60 (83,3)	133 (71,9)	0,08
Температура тела (подмышечная), °C; Me (IQR)	38,0 (38,5-38,7)	37,6 (37,2-38,1)	<0,01
Назальная кислородотерапия (до 5 л/мин) на момент госпитализации, n (%)	72 (100)	185 (100)	-
Сатурация кислорода, %; Me (IQR)	90 (87-92)	90 (88-92)	0,93
Степень поражения легких по КТ, n (%)			
0-24%	2 (2,8)	3 (1,6)	0,62
25-49%	37 (51,4)	55 (29,7)	<0,01
50-74%	26 (36,1)	105 (56,7)	<0,01
≥75%	7 (9,7)	17 (9,2)	1,00
Информация отсутствует	0	5 (2,7)	0,17

Частота назначения противомаларийных, антибактериальных и антикоагулянтных препаратов была сопоставима в двух группах (Таблица 20).

В группе тофацитиниба в 3 раза реже назначали противовирусное лечение лопинавиром+ритонавиром по сравнению с контрольной группой (Таблица 20).

В группе тофацитиниба в два раза больше пациентов получали ГКС по сравнению с контрольной группой (Таблица 20).

Таблица 20 – Сопутствующая терапия у пациентов со сниженной сатурацией кислорода [19]

Параметр	Группа тофацитиниба (n=72)	Контрольная группа (n=185)	p
Противомаларийные препараты, n (%)	63 (87,5)	173 (93,5)	0,13
Лопинавир+Ритонавир, n (%)	10 (13,9)	80 (43,2)	<0,01
Глюкокортикостероиды, n (%)	31 (43,7)	39 (21,1)	<0,01
Азитромицин, n (%)	54 (75,0)	157 (84,9)	0,07
Другие антибиотики, n (%)	47 (65,3)	145 (78,4)	0,04
Низкомолекулярные гепарины, n (%)	69 (95,8)	160 (86,5)	0,04

Частота сопутствующих заболеваний не различалась в группе тофацитиниба, по сравнению с контрольной группой (Таблица 21).

Таблица 21 – Сопутствующие заболевания у пациентов со сниженной сатурацией кислорода [19]

Параметр	Группа тофацитиниба (n=72)	Контрольная группа (n=185)	p
АГ, n (%)	41 (56,9)	111 (60,0)	0,67
СД 2 типа, n (%)	13 (18,1)	40 (21,6)	0,61
Ожирение, n (%)	29/61 (47,5)	77/150 (51,3)	0,65
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,7 (26,9-33,0)	30,8 (26,3-33,9)	0,57
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (2,8)	11 (5,9)	0,53
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (4,2)	16 (8,6)	0,29
Злокачественное новообразование, n (%)	2 (2,8)	7 (3,8)	1,00
ХОБЛ, n (%)	2 (2,8)	7 (3,8)	1,00

В группе тофацитиниба зарегистрирован более низкий уровень СРБ по сравнению с контрольной группой. По другим лабораторным показателям две группы были сопоставимы (Таблица 22).

Таблица 22 – Лабораторные показатели у пациентов со сниженной сатурацией кислорода [19]

Параметр	Группа тофацитиниба (n=72)	Контрольная группа (n=185)	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ ; Me (IQR)	5,9 (4,2-7,5)	6,1 (4,8-8,1)	0,70
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ ; Me (IQR)	4,1 (2,9-5,6)	4,6 (3,4-6,3)	0,19
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ ; Me (IQR)	1,0 (0,7-1,3)	0,9 (0,7-1,3)	0,45
СРБ > 50 мг/л, n (%)	60 (83,3)	182 (98,4)	<0,01
СРБ, мг/л; Me (IQR)	89,4 (62,6-154,2)	106,5 (79,0-148,5)	0,02
ЛДГ, ед/л; Me (IQR)	654,5 (532,5-871,3)	732,0 (566,5-894,0)	0,46
Креатинин, ммоль/л; Me (IQR)	93,4 (87,0-115,0)	95,5 (84,7-115,9)	0,81

**Клиническая характеристика пациентов с исходно нормальной сатурацией.** У 127 пациентов, в том числе у 59 из группы тофацитиниба, сатурация кислорода на момент включения в исследование была более 93% в состоянии покоя при дыхании атмосферным воздухом (Таблица 23).

Пациенты в группе тофацитиниба и контрольной группе были хорошо сопоставимы по возрасту, полу, сроку от начала заболевания до госпитализации (Таблица 23).

В группе тофацитиниба несколько чаще идентифицировали вирус на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, чем в контрольной группе (Таблица 23).

Частота персистирующей лихорадки и степень ее выраженности были выше в группе тофацитиниба по сравнению с группой контроля (Таблица 23).

У пациентов, получавших тофацитиниб, зафиксирован меньший объем поражения легких по данным КТ по сравнению с группой контроля. Кроме того, исходная сатурация кислорода была несколько выше в группе тофацитиниба, чем в контрольной группе (Таблица 23).

Таблица 23 – Исходные демографические и клинические характеристики пациентов с нормальной сатурацией [19]

Параметр	Группа тофацитиниба (n=59)	Контрольная группа (n=68)	p
Возраст, годы; Me (IQR)	52 (45-62)	57 (44-65)	0,38
Мужской пол, n (%)	33 (55,9)	38 (55,9)	1,00
Время от начала заболевания до госпитализации, дни; Me (IQR)	9 (7-12)	8 (5-11)	0,12
Положительная ПЦР на COVID-19, n (%)	37 (62,7)	31 (45,6)	0,07
Персистирующая лихорадка, n (%)	48 (81,4)	43 (63,2)	0,03
Температура тела (подмышечная), °C; Me (IQR)	38,0 (37,5-38,5)	37,4 (37,0-38,3)	<0,01
Сатурация кислорода, %	95 (94-96)	94 (94-95)	<0,01
Степень поражения легких по КТ, n (%)			
0-24%	10 (16,9)	2 (2,9)	0,01
25-49%	41 (69,5)	22 (32,4)	<0,01
50-74%	8 (13,6)	32 (47,1)	<0,01
≥75	0	6 (8,8)	0,03
Информация отсутствует	0	6 (8,8)	0,03

Частота назначения противомаларийных, противовирусных и антибактериальных препаратов была сопоставима в двух группах (Таблица 24).

В группе тофацитиниба в 2,5 раза больше пациентов получали ГКС по сравнению с контрольной группой (Таблица 24).

Частота назначения антикоагулянтов была на треть выше в группе тофацитиниба, чем в контрольной группе (Таблица 24).

Таблица 24 – Сопутствующая терапия у пациентов с нормальной сатурацией [19]

Параметр	Группа тофацитиниба (n=59)	Контрольная группа (n=68)	p
Противомаларийные препараты, n (%)	45 (76,3)	60 (88,2)	0,10
Лопинавир+Ритонавир, n (%)	5 (8,5)	9 (13,2)	0,57
Глюкокортикостероиды, n (%)	33 (57,9)	15 (22,1)	<0,01
Азитромицин, n (%)	38 (64,4)	53 (77,9)	0,12
Другие антибиотики, n (%)	35 (59,3)	50 (73,5)	0,13
Низкомолекулярные гепарины, n (%)	56 (94,9)	43 (63,2)	<0,01

Группа тофацитиниба и контрольная группа были полностью сопоставимы по спектру сопутствующих заболеваний (Таблица 25).



Таблица 25 – Сопутствующие заболевания у пациентов с нормальной сатурацией [19]

Параметр	Группа тофацитиниба (n=59)	Контрольная группа (n=68)	p
АГ, n (%)	27 (45,8)	32 (47,1)	1,00
СД 2 типа, n (%)	11 (18,6)	11 (16,2)	0,82
Ожирение, n (%)	16/42 (38,1)	22/49 (44,9)	0,53
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ; Me (IQR)	29,2 (27,2-32,8)	28,7 (26,5-33,5)	0,76
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (3,4)	1 (1,5)	0,60
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (5,1)	2 (2,9)	0,66
Злокачественное новообразование, n (%)	3 (5,1)	2 (2,9)	0,66
ХОБЛ, n (%)	1 (1,7)	2 (2,9)	1,00

В группе тофацитиниба зарегистрирован более низкий уровень СРБ и ЛДГ по сравнению с контрольной группой. По другим лабораторных показателям две группы были полностью сопоставимы (Таблица 26).

Таблица 26 – Лабораторные показатели у пациентов с нормальной сатурацией [19]

Параметр	Группа тофацитиниба (n=59)	Контрольная группа (n=68)	p
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л; Me (IQR)	5,3 (4,3; 6,5)	6,1 (4,8; 8,1)	0,05
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л; Me (IQR)	3,5 (2,7; 4,8)	4,3 (3,2; 6,2)	0,27
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л; Me (IQR)	1,1 (0,8; 1,6)	1,2 (0,8; 1,5)	0,71
СРБ > 50 мг/л, n (%)	30 (50,8)	65 (95,6)	<0,01
СРБ, мг/л; Me (IQR)	53,0 (35,6; 87,6)	79,2 (60,3; 155,0)	<0,01
ЛДГ, ед/л; Me (IQR)	479,0 (406,0; 615,8)	608,0 (489,0; 792,5)	0,01
Креатинин, ммоль/л; Me (IQR)	96,5 (84,5; 110,0)	98,9 (84,8; 110,1)	0,58

**Исходы у пациентов со сниженной сатурацией.** Первичная комбинированная конечная точка (летальный исход или перевод на ИВЛ) зарегистрирована у 9 (12,5%) из 72 пациентов группы тофацитиниба и у 26 (14,1%) из 185 пациентов контрольной группы (ОР 0,92; 95% ДИ 0,33–2,56;  $p=0,74$ ). ИВЛ инициирована у 5 (6,9%) пациентов в группе тофацитиниба и у 24 (13,0%) пациентов в группе контроля (ОР 0,46; 95% ДИ 0,11-1,99;  $p=0,17$ ). Летальный исход во время госпитализации зафиксирован у 8 (11,1%) пациентов группы тофацитиниба и у 21 (11,4%) пациента группы контроля (ОР 1,25; 95% ДИ 0,44–3,54;  $p=0,96$ ).

При анализе методом Каплана-Майера не было обнаружено различий между двумя группами по частоте регистрации летального исхода или необходимости в инициации ИВЛ ( $p=0,816$ ). По данным регрессионной модели

Кокса также не зафиксировано снижения риска развития конечных точек в группе тофацитиниба по сравнению с группой контроля (Таблица 27).

Таблица 27 – Влияние лечения тофацитинибом на первичные и вторичные исходы по сравнению со стандартной схемой терапии у пациентов со сниженной сатурацией [19]

Конечные точки	Нескорректированное ОР (95% ДИ)	р	Скорректированное ОР (95% ДИ)	р
Смерть или перевод на ИВЛ	0,91 (0,42–1,97)	0,82	0,92 (0,33-2,56)	0,87
Перевод на ИВЛ	0,67 (0,25–1,78)	0,42	0,46 (0,11-1,99)	0,30
Смерть	1,24 (0,54–2,84)	0,62	1,25 (0,44-3,54)	0,67

*Исходы у пациентов с нормальной сатурацией.* Первичная комбинированная конечная точка (летальный исход или перевод на ИВЛ) зарегистрирована у 1 (1,7%) из 59 пациентов группы тофацитиниба и у 3 (4,4%) из 68 пациентов контрольной группы (ОР 0,83; 95% ДИ 0,07-9,44;  $p=0,38$ ). ИВЛ не потребовалась ни одному пациенту группы тофацитиниба. В группе контроля ИВЛ инициирована у 3 (4,4%) пациентов ( $p=0,25$ ). Летальный исход во время госпитализации зафиксирован у 1 пациента (1,7%) группы тофацитиниба и у 3 (4,4%) пациентов группы контроля (ОР 1,10; 95 ДИ 0,10–12,46;  $p=0,38$ ).

При анализе методом Каплана-Мейера не было обнаружено различий между двумя группами по частоте регистрации летального исхода или необходимости в инициации ИВЛ ( $p=0,825$ ). По данным регрессионной модели Кокса также не зафиксировано снижения риска развития конечных точек в группе тофацитиниба по сравнению с группой контроля (Таблица 28).

Таблица 28 – Влияние лечения тофацитинибом на первичные и вторичные исходы по сравнению со стандартной схемой терапии у пациентов с нормальной сатурацией [19]

Конечные точки	Нескорректированное ОР (95% ДИ)	р	Скорректированное ОР (95% ДИ)	р
Смерть или перевод на ИВЛ	0,76 (0,07–8,57)	0,83	0,83 (0,07-9,44)	0,88
Перевод на ИВЛ	0	-	0	-
Смерть	0,99 (0,09–11,08)	0,99	1,10 (0,10 – 12,46)	0,94

*Исходы у пациентов, получавших глюкокортикостероиды.* Отдельно проанализированы исходы среди пациентов обеих групп, получавших ГКС. Всего 118 пациентов из исследуемой когорты получали внутривенные инфузии дексаметазона (Таблица 29).

Таблица 29 – Частота неблагоприятных исходов в группе пациентов со сниженной сатурацией, получавших глюкокортикостероиды [19]

Конечные точки	ГКС + тофацитиниб (n=31)	ГКС без тофацитиниба (n=39)	ОР (95% ДИ)	р
Смерть или перевод на ИВЛ	4 (12,9)	11 (28,2)	0,722 (0,219-2,385)	0,593
Перевод на ИВЛ	1 (3,2)	10 (25,6)	0,135 (0,017-1,065)	0,057
Смерть	4 (12,9)	9 (23,1)	0,517 (0,162-1,651)	0,266

Из 70 пациентов с дыхательной недостаточностью на момент включения в исследование у 4 из 31 (12,9%) группы тофацитиниба и у 11 из 39 (28,2%) группы контроля зарегистрирована первичная конечная точка (летальный исход или инициация ИВЛ). ИВЛ инициировали у 1 (3,2%) пациента группы тофацитиниба

и у 10 (25,6%) пациентов группы контроля. Летальный исход зафиксирован у 4 (12,9%) пациентов группы тофацитиниба и у 9 (23,1%) пациентов группы контроля. Однако по результатам однофакторного регрессионного анализа Кокса эти различия между двумя группами были статистически незначимы (Таблица 30).

Таблица 30 – Частота неблагоприятных исходов в группе пациентов с нормальной сатурацией, получавших глюкокортикостероиды [19]

Конечные точки	ГКС + тофацитиниб (n=33)	ГКС без тофацитиниба (n=15)	ОР (95% ДИ)	p
Смерть или перевод на ИВЛ	1 (3,0)	2 (13,3)	0,791 (0,046-13,597)	0,871
Перевод на ИВЛ	0	2 (13,3)	-	-
Смерть	1 (3,0)	2 (13,3)	0,791 (0,046-13,597)	0,871

Из 48 пациентов без дыхательной недостаточности на момент включения в исследование у 1 из 31(3,0%) пациента группы тофацитиниба и у 2 из 15 (13,3%) пациентов группы контроля зарегистрирована комбинированная конечная точка. Однако по результатам однофакторного регрессионного анализа Кокса эти различия между двумя группами были статистически незначимы (Таблица 30).

**Безопасность применения тофацитиниба.** У 34 из 131 (26,0%) пациента группы тофацитиниба зарегистрированы НЯ (Таблица 31). У 7 (5,3%) пациентов прием тофацитиниба отменен из-за стремительного прогрессирования дыхательной недостаточности (n=2) или серьезных НЯ (n=5), которые включали бактериальный сепсис (n=2), бактериальный колит (n=1), инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (n=1) и тромбоз яремной вены (n=1).

Таблица 31 – НЯ у 131 пациента, получавшего тофацитиниб [19]

НЯ	n (%)
Повышение ферментов печени	14 (10,7)
Бактериальная пневмония	6 (4,6)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (1,5)
Бактериальный сепсис	2 (1,5)
Бактериальный колит	1 (0,8)
Анемия	2 (1,5)
Лейкопения	1 (0,8)
Тромбоз яремной вены	1 (0,8)
Кожные высыпания	1 (0,8)
Пародонтит	1 (0,8)
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	1 (0,8)
ОПП, потребовавшее диализа	1 (0,8)
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (0,8)

Представляем клинический случай применения тофацитиниба у пациента со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, поступившим в Госпиталь Сеченовского Университета.

*Пациент Т., 55 лет предъявлял жалобы на лихорадку до 39°C, сухой кашель, одышку, миалгии, общую слабость.*

*На амбулаторном этапе получал терапию азитромицином в суточной дозе 500 мг в течение 3 дней, симптоматическую терапию (парацетамол, ибупрофен). Была проведена КТ органов грудной клетки, по результатам которой выявлено наличие вирусной пневмонии с объемом поражения паренхимы легких, соответствующим КТ-1 ст.*

*В связи с сохраняющимися жалобами 1 июня 2020 года (на 6-е сутки с момента дебюта заболевания) пациент госпитализирован в Госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.*

*Соматический анамнез пациента отягощен по гипертонической болезни, экзогенно-конституциональному ожирению (ИМТ 34,7 кг/м<sup>2</sup>). Получал постоянную комбинированную антигипертензивную терапию 1 раз в сутки (азилсартана медоксомил 40 мг + хлорталидон 12,5 мг).*

*При госпитализации обращали на себя внимание стойкая лихорадка (до 38,6°C), умеренное снижение SpO<sub>2</sub> до 95% на атмосферном воздухе (Таблица 32). В анализах крови отмечены лейкопения до 2,4 тыс/мкл за счет нейтропении (1,2 тыс/мкл) и лимфопении (0,8 тыс/мкл), выраженная воспалительная активность (СОЭ 31 мм/ч, СРБ 103 мг/л, фибриноген 5,82 г/л). Также отмечено наличие гипергликемии до 8,3 ммоль/л и повышение ЛДГ до 824 Ед/л. Вместе с этим повышение уровня ИЛ-6 было умеренным (13,2 пг/мл, референсные значения 0-7 пг/мл).*

*Проведено ПЦР-исследование назофарингеального мазка на наличие РНК SARS-CoV-2, подтвердившее наличие COVID-19.*

*В отделении стационара начата терапия производными аминохинолина, антикоагулянтами в профилактической дозе, нестероидными противовоспалительными препаратами по требованию (Таблица 32). Для профилактики развития эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта назначены ингибиторы протонной помпы (омепразол в дозе 20 мг 1 р/сут).*

*Несмотря на проводимую терапию в динамике сохранялась фебрильная лихорадка, показатели сатурации капиллярной крови в пределах 95-96%. Отмечена нормализация показателей клинического анализа крови, разнонаправленная лабораторная динамика воспалительных маркеров (нарастание ИЛ-6 до 89,5 пг/мл, фибриногена до 7,14 г/л; снижение СРБ до 65 мг/л, СОЭ до 25 мм/ч), нарастание ЛДГ до 995 Ед/л.*

*На 10 день заболевания (4 сутки госпитализации) начата терапия тофацитинибом в дозе 10 мг 2 р/сут, в результате чего в течение суток отмечено снижение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,2°C), положительная лабораторная динамика маркеров воспаления (снижение СРБ до 44 мг/л, фибриногена до 6,69 г/л).*

*Несмотря на проводимое лечение к 12 дню заболевания отмечено появление дыхательной недостаточности (снижение SpO<sub>2</sub> до 90-92%), в связи с чем была инициирована низкопоточная (до 3 л/мин) кислородотерапия. При КТ органов грудной клетки в динамике отмечено увеличение объема поражения легких до КТ-2 ст. Ввиду развития дыхательной недостаточности было принято решение добавить к терапии тофацитинибом ГКС.*

*В результате комплексного лечения отмечено постепенное (в течение 5 дней) восстановление исходных показателей оксигенации и нормализация лабораторных показателей (Таблица 32).*

*В удовлетворительном состоянии пациент был выписан для амбулаторного долечивания на 16 сутки с момента госпитализации.*



Таблица 32 – Схема истории болезни пациента Т., 55 лет

Сутки госпитализации	1	4	6	11	16
Т, °С	38,6	38,3	37,2	36,4	36,3
SpO <sub>2</sub> , % (на атм. воздухе)	95	95	91	94	96
Поражение легких, степень	КТ-1	-	КТ-2	-	-
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,4	5,3	8,4	8	7,9
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	1,2	3,3	6,7	6,5	6,6
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,8	1,5	1,2	1	1,2
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	167	229	466	509	450
СОЭ, мм/ч	31	25	21	18	17
СРБ, мг/л	103	65	44	15	9
ЛДГ, ед/л	824	995	800	560	410
Фибриноген, г/л	5,82	7,14	6,69	5,7	4,2
ИЛ-6, пг/мл	13,2	89,5	18,7	<7	<7
Противовирусная терапия	Гидроксихлорохин 400 мг/сут		-	-	-
Антицитокиновая терапия	-	Тофацитиниб 10 мг 2 р/сут			-
ГКС	-	-	Дексаметазон		-
			12 мг/сут	4 мг/сут	
Антикоагулянтная терапия	Эноксапарин натрия 4000 ЕД п/к 2 р/сут				

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует недостаточную эффективность монотерапии тофацитинибом у пациентов со средне-тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. Присоединение к проводимому лечению ГКС позволило добиться клинического и лабораторного улучшения показателей.

В целом, среди всех обследованных пациентов с коронавирусной инфекцией терапия тофацитинибом в дополнение к стандартному лечению характеризовалась благоприятным профилем безопасности. Однако применение тофацитиниба дополнительно к стандартному протоколу лечения не сопровождалось снижением риска летального исхода или инициации ИВЛ у пациентов с COVID-19 независимо от наличия дыхательной недостаточности. У пациентов получавших тофацитиниб совместно с ГКС частота неблагоприятных исходов была ниже, чем в контрольной группе, однако все различия были статистически незначимы.

### **3.2 Ретроспективное исследование по анализу факторов неблагоприятного прогноза у пациентов Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реаниматологии для взрослых (ФДРКЦ) на базе Сеченовского Университета**

Учитывая высокую частоту ОРДС у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией и потребности в инвазивной респираторной поддержке, на II этапе исследования мы провели детальный анализ ассоциированных факторов и смертности в наиболее тяжелой реанимационной когорте пациентов.

#### **3.2.1 Клинико-демографические показатели пациентов реанимационных отделений**

*Демографическая характеристика.* Среди обследованных больных доля мужчин (56,6%) несколько превышала долю женщин (43,4%). Пациенты женского пола были достоверно старше пациентов мужского пола (средний возраст  $64,5 \pm 13,3$  лет и  $59,0 \pm 13,8$  лет, соответственно;  $p < 0,0001$ ). Большинство пациентов (92,3%) были в возрасте старше 40 лет, а более половины (54,1%) – старше 60 лет (Рисунок 18).

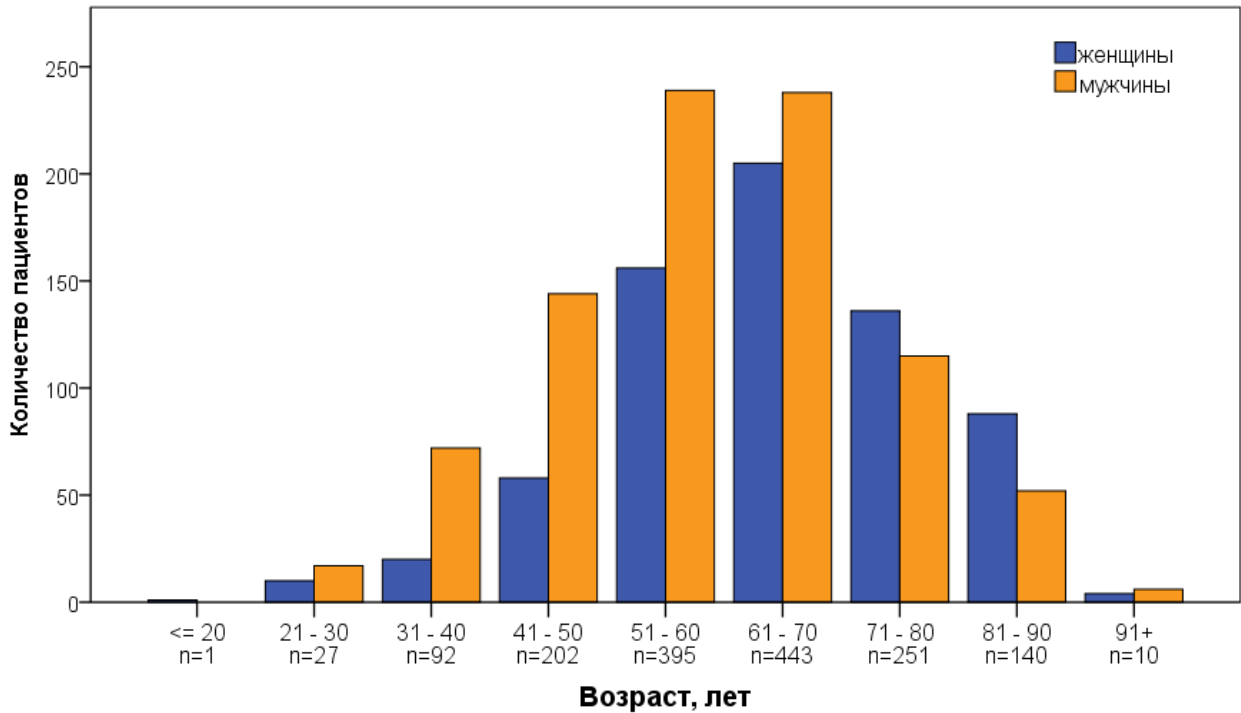


Рисунок 18 – Распределение по возрасту пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией, госпитализированных в ОРИТ

Среди всех проконсультированных 796 (51,0%) пациентов были госпитализированы в лечебные учреждения Москвы, 161 (10,3%) – Московской области, 604 (38,7%) – в стационары 70 регионов России.

У 998 (63,9%) пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией вирус идентифицирован методом ПЦР из отделяемого носо- и ротоглотки, а в остальных случаях установлен на основании характерной клинической картины и результатов КТ органов грудной клетки.

**Клинические проявления.** Данные о дебютных клинических проявлениях SARS-CoV-2 инфекции доступны у 464 из 1561 пациентов. 419 (90,3%) пациентов отмечали только жалобы, связанные с поражением дыхательных путей, 7 (1,5%) пациентов – только желудочно-кишечные проявления, 17 (3,7%) пациентов – как респираторные, так и желудочно-кишечные проявления, 21 (4,5%) пациентов не отмечали каких-либо симптомов до развития ОРДС. Наиболее частыми симптомами были одышка (215/464; 46,3%), сухой кашель (339/464; 73,0%), катаральные явления (86/464; 18,5%). Частота выявления дебютных симптомов не зависела от пола (Таблица 33).

Таблица 33 – Частота дебютных проявлений SARS-CoV-2 инфекции у пациентов реанимационных отделений в зависимости от пола

Симптомы	Мужчины (n=266)	Женщины (n=198)	p
Жалобы, n (%)			
Только респираторные,	238 (89,5)	181 (91,4)	0,485
Только желудочно-кишечные	5 (1,9)	2 (1,0)	0,704
Респираторные + желудочно-кишечные	7 (2,6)	10 (5,1)	0,213
Одышка, n (%)	120 (45,1)	95 (48,0)	0,540
Сухой кашель, n (%)	194 (72,9)	145 (73,2)	0,943
Катаральные симптомы, n (%)	42 (15,8)	44 (22,2)	0,078

Информация о температуре тела в дебюте SARS-CoV-2 инфекции известна у 521 из 1561 пациента. Лихорадка в дебюте заболевания зарегистрирована у 483 (92,7%) пациентов, в том числе субфебрильная у 327 (62,8%) пациентов, фебрильная у 156 (29,9%) пациентов. Частота выявления лихорадки не различалась у мужчин и женщин (Таблица 34).

Таблица 34 – Температура тела в дебюте SARS-CoV-2 инфекции у пациентов реанимационных отделений в зависимости от пола

Симптомы	Мужчины (n=302)	Женщины (n=219)	p
Фебрильная лихорадка в дебюте, n (%)	92 (30,5)	64 (29,2)	0,760
Субфебрильная лихорадка в дебюте, n (%)	187 (61,9)	140 (63,9)	0,640
Максимальная T тела, °C (Me (IQR))	38,5 (38,0; 39,0)	38,3 (38,0; 39,0)	0,354

**Терапия на момент проведения дистанционной консультации.**

Информация о получаемом медикаментозном лечении на момент проведения дистанционной консультации известна у 621 из 1561 пациента (Таблица 35). Терапия пациентов, госпитализированных в ОРИТ, включала системные ГКС у 71/621 пациента (4,5%), антикоагулянты у 400/621 (25,6%), антиретровирусные препараты у 425/621 (27,2%), производные аминоксинолинов у 429/621 (27,5%) и интерферон бета-1а у 75/621 (4,8%).

Таблица 35 – Терапия SARS-CoV-2 инфекции у пациентов реанимационных отделений в зависимости от пола

Препараты	Мужчины (n=360)	Женщины (n=261)	p
Глюкокортикостероиды, n (%)	41 (11,4)	30 (11,5)	1,0
Антикоагулянты, n (%)	234 (65,0)	166 (63,6)	0,735
Антиретровирусные препараты, n (%)	238 (66,1)	187 (71,6)	0,162
Производные аминоксинолинов, n (%)	242 (67,2)	187 (71,6)	0,254
Интерферон бета-1а, n (%)	34 (9,4)	41 (15,7)	0,024

По результатам проведенной дистанционной консультации терапия антицитокиновыми препаратами, в том числе генно-инженерными биологическими (тоцилизумаб, сарилумаб) и синтетическими противоревматическими препаратами (тофацитиниб, барицитиниб), была рекомендована 588 из 1561 пациентов (37,7%). В остальных случаях были даны рекомендации по коррекции респираторной поддержки и сопутствующей терапии.

Проведение антицитокиновой терапии несколько чаще рекомендовали пациентам мужского пола, по сравнению с пациентами женского пола (Таблица 36). Частота введения тоцилизумаба не различалась среди мужчин и

женщин, однако мужчины несколько чаще получали препарат в ранние сроки (до инициации ИВЛ), по сравнению с женщинами (Таблица 36).

Таблица 36 – Терапия антицитокиновыми препаратами после телемедицинской консультации ФДРКЦ

	Мужчины (n=883)	Женщины (n=678)	p
Рекомендовано введение, n (%)	353 (40,0)	235 (34,7)	0,035
Тоцилизумаб ввели, n (%)	142/353 (40,2)	82/235 (34,9)	0,193
до инициации ИВЛ, n (%)	100/353 (28,2)	45/235 (19,1)	0,004
после инициации ИВЛ, n (%)	42/353 (11,9)	37/235 (15,7)	0,181

**Методы респираторной поддержки.** У всех пациентов отмечали клинические признаки ОРДС, требующего проведения респираторной поддержки, и двусторонние распространенные легочные инфильтраты по данным КТ легких (КТ-3 или КТ-4). Медиана срока от первых клинических проявлений до развития ОРДС составила 11 (8; 14) дней.

Из 1561 пациента у 1257 (80,5%) иницирована ИВЛ, у 209 (13,4%) – высокопоточная назальная оксигенотерапия, у 95 (6,1%) – НИВЛ. Проведение ЭКМО потребовалось 8 (0,5%) пациентам. Развитие септического шока зафиксировано у 297 (19,0%) пациентов. Под септическим шоком подразумевали формирование полиорганной недостаточности с необходимостью в вазопрессорной поддержке. Мы не обнаружили достоверных гендерных различий в частоте применения разных методов респираторной поддержки (Таблица 37).

Таблица 37 – Частота использования различных методов респираторной поддержки у пациентов реанимационных отделений в зависимости от пола

	Мужчины (n=883)	Женщины (n=678)	p
Срок от дебюта до развития ОРДС, дни (Me (IQR))	11 (8; 14)	11 (7; 14)	0,527
Методы респираторной поддержки, n (%):			
ИВЛ	723 (81,9)	534 (78,8)	0,123
НИВЛ	54 (6,1)	41 (6,0)	0,995
Оксигенотерапия	106 (12,0)	103 (15,2)	0,067
ЭКМО	2 (0,2)	6 (0,9)	0,071
Септический шок, n (%)	166 (18,8)	131 (19,3)	0,795

Мы обнаружили возрастные различия в частоте применения разных методов респираторной поддержки. У более молодых пациентов нормальные показатели сатурации кислорода чаще удавалось поддерживать с помощью неинвазивных методов (высокопоточной назальной оксигенотерапии,  $p=0,001$  или НИВЛ,  $p=0,022$ ), а у пациентов старшего возраста чаще инициировали ИВЛ ( $p<0,0001$ ; Рисунок 19).

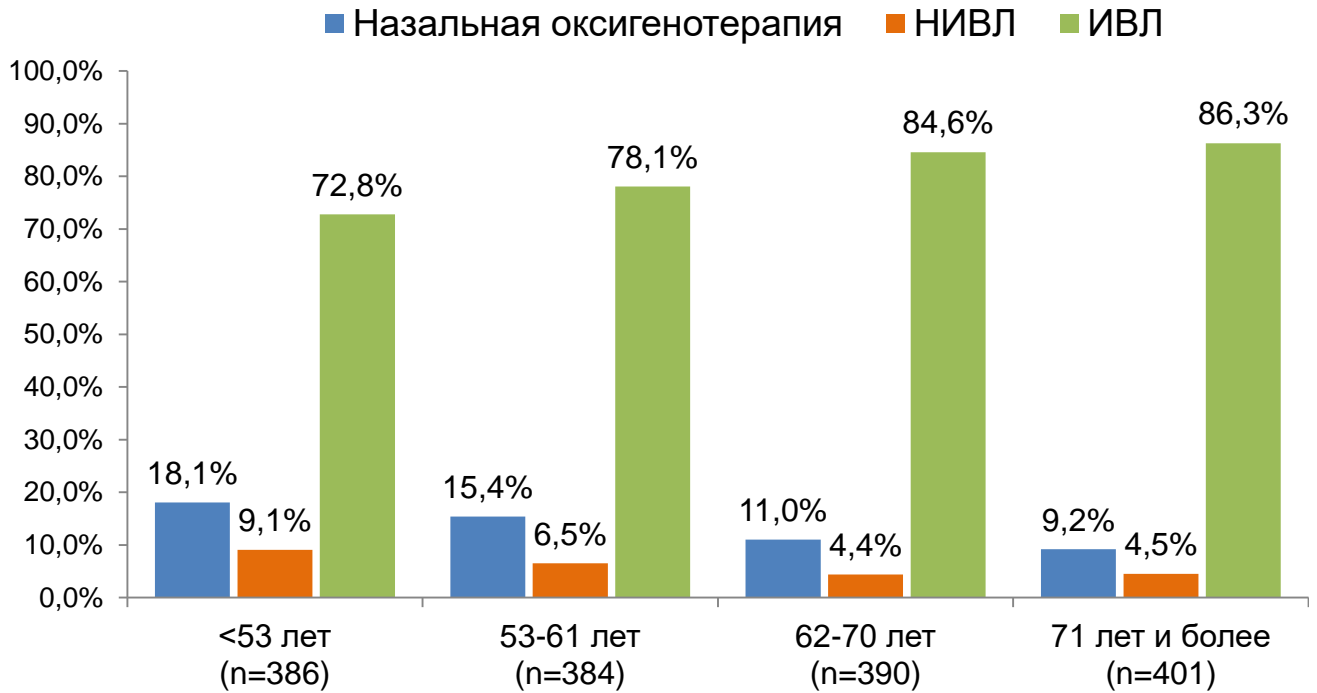


Рисунок 19 – Частота различных методов респираторной поддержки у пациентов, распределенных на квантили по возрасту

Доля пациентов, нуждающихся только в оксигенотерапии, в Москве была в несколько раз ниже, чем в Московской области и других регионах РФ (4,5%; 7,5% и 26,7%; соответственно;  $p < 0,0001$ ), напротив, доля пациентов, нуждавшихся в ИВЛ, в Москве и Московской области была выше (87,2% и 88,8%), чем в других регионах РФ (69,5%;  $p < 0,0001$ ; Рисунок 20).



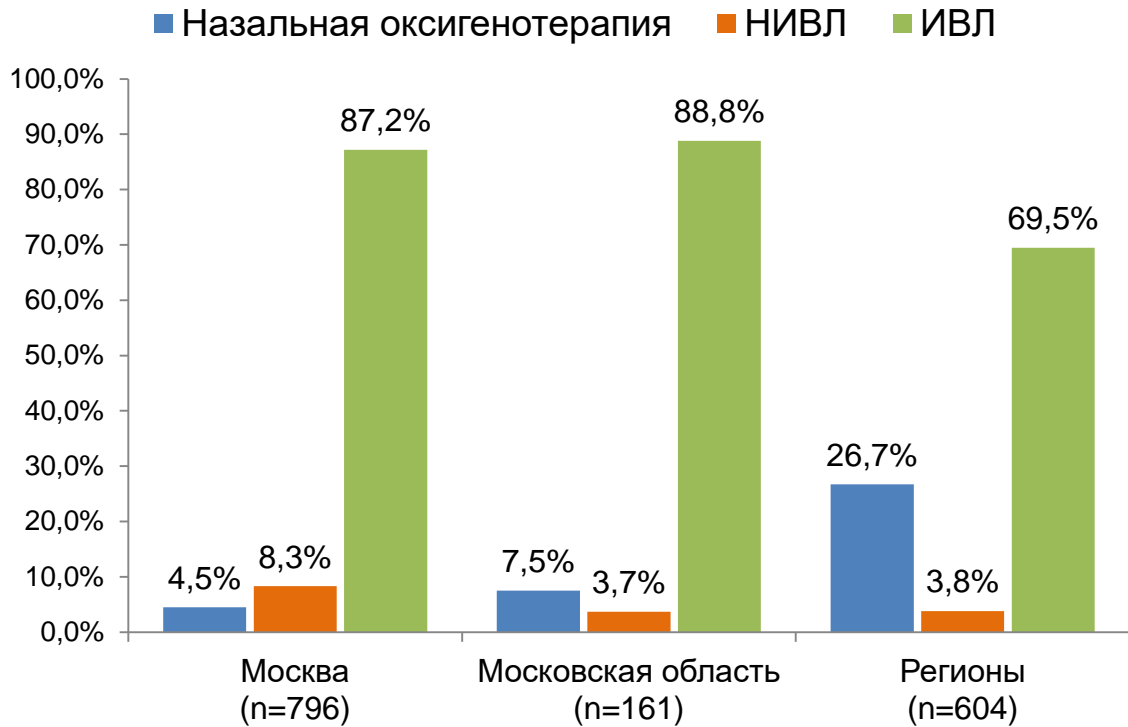


Рисунок 20 – Частота различных методов респираторной поддержки у пациентов в зависимости от региона

**Сопутствующие заболевания.** У 1181 (75,7%) пациентов зарегистрированы сопутствующие заболевания. Наиболее часто выявляли наличие ССЗ (Таблица 38). У 380 (24,3%) пациентов сопутствующих заболеваний отмечено не было. Одно из всех сопутствующих заболеваний наблюдалось у 403 (25,8%) пациентов, два – у 395 (24,5%), три и более – у 380 (24,5%).

Артериальная гипертония выявлена у 917 (58,7%) пациентов, достоверно чаще у женщин, чем у мужчин. ИБС регистрировали у каждого седьмого пациента, чаще у мужчин, чем у женщин. Под ИБС понимали наличие в анамнезе указаний на перенесенный инфаркт миокарда (n=171; 11,0%), стентирование коронарных артерий (n=51; 3,3%) или коронарное шунтирование (n=23; 1,5%). ФП зафиксирована у 172 (11,0%) пациентов, с одинаковой частотой у мужчин и женщин. ОНМК в анамнезе отмечали 118 (7,6%) пациентов, частота которого не зависела от пола (Таблица 38).

У четверти пациентов имелся СД 2 типа (26,6%) и/или ожирение (25,5%), достоверно чаще у женщин, чем у мужчин (Таблица 38). Ожирение 1 степени

зарегистрировано у 155 (9,9%) пациентов, 2 степени – у 116 (7,4%) пациентов, 3 степени – у 127 (8,1%) пациентов. Избыточная масса тела (ИМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup>) зафиксирована у 37 (2,4%) пациентов.

У 423 (27,1%) пациентов не были выявлены ССЗ, СД 2 типа или ожирение. По крайней мере одно из этих заболеваний наблюдалось у 433 (27,7%) пациентов, два – у 385 (24,7%), три и более – у 320 (20,5%).

Бронхиальную астму зарегистрировали у 36 (2,3%) пациентов, несколько чаще у женщин, чем у мужчин. ХОБЛ отмечали у 77 (4,9%) пациентов, достоверно чаще у лиц мужского пола (Таблица 38).

Злокачественные новообразования, впервые возникшие в 2015-2020 г.г., отмечали в анамнезе 92 (5,9%) пациента, чаще солидные опухоли, чем гемобластозы. У двух пациентов зарегистрировано по 2 онкологических заболевания (у женщины 58 лет – рак эндометрия и диффузная В-крупноклеточная лимфома, у мужчины 71 года глиобластома правой лобной доли и хронический лимфолейкоз). У 27/65 (41,5%) пациентов с солидными образованиями проведено оперативное вмешательство в 2015-2019 гг. У 14/65 (21,5%) пациентов хирургическое лечение и/или полихимиотерапия по поводу злокачественного новообразования была проведена в 2020 г., а у 24/65 (37,0%) лечение не проводили. Среди злокачественных заболеваний чаще всего выявляли рак легких (n=14), молочной железы (n=8), почки (n=8), толстого кишечника (n=5) и эндометрия (n=5), а среди гемобластозов – лимфомы (n=8), хронический лимфолейкоз (n=8) и множественная миелома (n=7). Частота выявления солидных образований не различалась у мужчин и женщин (Таблица 38).

Ревматологические аутоиммунные заболевания диагностированы у 19 (1,2%) пациентов и включали в себя ревматоидный артрит (n=9), псориатический артрит (n=2), системную красную волчанку (n=2), анкилозирующий спондилит (n=1), системную склеродермию (n=1) ревматическую полимиалгию (n=1), геморрагический васкулит (n=1), АНЦА-ассоциированный васкулит (n=1) и первичный антифосфолипидный синдром (n=1). Частота ревматологических заболеваний не зависела от пола (Таблица 38).

Всего 49 (3,1%) пациентов получали иммуносупрессивную терапию по поводу ревматологического заболевания или полихимиотерапию по поводу злокачественных новообразований.

Наиболее редко (1%) отмечали наличие ВИЧ-инфекции (Таблица 38).

Таблица 38 – Частота сопутствующих заболеваний у пациентов реанимационных отделений в зависимости от пола [9]

Параметры	Все (n=1561)	Мужчины (n=883)	Женщины (n=678)	p
ССЗ, n (%)	995 (63,7)	516 (58,4)	479 (70,6)	<0,0001
АГ, n (%)	917 (58,7)	454 (51,4)	463 (68,3)	<0,0001
ИБС, n (%)	239 (15,3)	152 (17,2)	87 (12,8)	0,017
ФП, n (%)	172 (11,0)	102 (11,6)	70 (10,3)	0,443
ОНМК, n (%)	118 (7,6)	64 (7,2)	54 (8,0)	0,596
СД 2 типа, n (%)	416 (26,6)	191 (21,6)	225 (33,2)	<0,0001
Ожирение, n (%)	398 (25,5)	183 (20,7)	215 (31,7)	<0,0001
Бронхиальная астма, n (%)	36 (2,3)	13 (1,5)	23 (3,4)	0,012
ХОБЛ, n (%)	77 (4,9)	56 (6,3)	21 (3,1)	0,003
Солидные опухоли, n (%)	65 (4,2)	36 (4,1)	29 (4,3)	0,844
Гемобластозы, n (%)	29 (1,9)	12 (1,4)	17 (2,5)	0,096
ИВРЗ, n (%)	19 (1,2)	6 (0,7)	13 (1,9)	0,035
ВИЧ-инфекция, n (%)	5 (0,3)	2 (0,2)	3 (0,4)	0,658

Мы провели анализ частоты сопутствующих заболеваний в четырех группах больных, распределенных на квартили с учетом возраста (Таблица 39).

Частота ССЗ, в том числе АГ, ИБС, ФП и ОНМК, увеличивалась с возрастом и достигла, в целом, 76,9-87,8% у пациентов старше 62 лет (Таблица 39).

СД 2 типа наблюдали более чем у четверти пациентов в возрасте 53 года и старше (26,6-33,8%) и в 2-2,5 раза реже у пациентов моложе 53 лет (13,7%, Таблица 39).

Наоборот, ожирение в трех когортах пациентов более молодого возраста выявили примерно в трети случаев (28,4-28,8%), а в когорте пациентов старше 70 лет достоверно реже – в 16,7% случаев (Таблица 39).

Частота бронхиальной астмы была одинаковой в разных возрастных группах. Частота ХОБЛ статистически значимо была выше у пациентов старше 62 лет (5,7-7,7%), чем у более молодых пациентов (2,6-3,%; Таблица 39).

Частота выявления солидных опухолей достоверно увеличивалась с возрастом и достигала 8,2% у пациентов старше 71 года. Гемобласты встречались с примерно одинаковой частотой во всех возрастных группах (Таблица 39).

Ревматологические заболевания выявлялись несколько чаще у пациентов в возрасте старше 62 лет, однако различия не достигали статистически значимого уровня (Таблица 39).

Все пациенты с ВИЧ-инфекцией были в возрасте до 53 лет (Таблица 39).

Таблица 39 – Частота сопутствующих заболеваний у пациентов реанимационных отделений, распределенных на квартили по возрасту [9]

Параметры	<53 лет (n=386)	53-61 лет (n=384)	62-70 лет (n=390)	≥71 лет (n=401)
ССЗ <sup>¶</sup> , n (%)	110 (28,5)	233 (60,7)	300 (76,9)	352 (87,8)
АГ <sup>¶</sup> , n (%)	103 (26,7)	221 (57,6)	270 (69,2)	323 (80,5)
ИБС <sup>¶</sup> , n (%)	14 (3,6)	37 (9,6)	84 (21,5)	104 (25,9)
ФП <sup>¶</sup> , n (%)	6 (1,6)	19 (4,9)	52 (13,3)	95 (23,7)
ОНМК <sup>¶</sup> , n (%)	6 (1,6)	16 (4,2)	37 (9,5)	59 (14,7)
СД 2 типа <sup>¶</sup> , n (%)	53 (13,7)	105 (27,3)	132 (33,8)	126 (26,6)
Ожирение <sup>¶</sup> , n (%)	111 (28,8)	109 (28,4)	111 (28,5)	67 (16,7)
Бронхиальная астма, n (%)	11 (2,8)	5 (1,3)	10 (2,6)	10 (2,5)
ХОБЛ <sup>§</sup> , n (%)	14 (3,6)	10 (2,6)	30 (7,7)	23 (5,7)
Солидные опухоли <sup>¶</sup> , n (%)	3 (0,8)	12 (3,1)	17 (4,4)	33 (8,2)
Гемобластозы, n (%)	6 (1,6)	4 (1,0)	12 (3,1)	7 (1,7)
ИВРЗ, n (%)	3 (0,8)	3 (0,8)	8 (2,1)	5 (1,2)
ВИЧ-инфекция <sup>§</sup> , n (%)	5 (1,3)	0	0	0

Примечание: <sup>¶</sup>p<0,0001, <sup>§</sup>p<0,01 для межгрупповых различий по возрасту

Представляем наблюдение пациента из регионального инфекционного стационара, консультированного в ФДРКЦ.

Пациент Д., 83 лет. 11 апреля 2020 года госпитализирован в кардиологическое отделение стационара по месту жительства в Красноярском крае в связи с явлениями недостаточности кровообращения. Соматический анамнез пациента был отягощен по кардиологической патологии (гипертоническая болезнь, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, имплантация электрокардиостимулятора с функцией кардиовертера-дефибриллятора Medtronic Evera SDR DDBC3D1 от 2019 г. по поводу АВ-

блокады III степени, неустойчивой пароксизмальной желудочковой тахикардии, аневризма восходящего отдела аорты), экзогенно-конституциональному ожирению II степени (ИМТ 36,3 кг/м<sup>2</sup>), онкологической патологии (аденокарцинома предстательной железы).

На 4 сутки госпитализации (14 апреля 2020 года) был получен положительный результат ПЦР-исследования назофарингеального мазка на РНК SARS-CoV-2, в связи с чем пациент был переведен в стационар инфекционного профиля. По данным КТ органов грудной клетки признаков вирусной пневмонии при поступлении выявлено не было. С 15 апреля 2020 года начата терапия гидроксихлорохином, антикоагулянтная терапия дальтепарином натрия, гастропротективная и симптоматическая жаропонижающая терапия (Таблица 40).

Несмотря на проводимое лечение с 19 апреля 2020 года отмечена отрицательная динамика в виде рецидива субфебрильной температуры тела (до 37,3°C), появление лейкопении (3,85 тыс/мкл) и лимфопении (1 тыс/мкл), появление КТ-признаков вирусной пневмонии с объемом поражения, соответствующим КТ-1 ст. (Таблица 40). Была начата терапия ГКС, однократная инфузия тоцилизумаба 400 мг – переносимость удовлетворительная; достигнута нормализация показателей термометрии.

С 22 апреля 2020 года отмечено появление слизисто-гнойной мокроты, рецидив субфебрильной лихорадки, что было расценено как признаки присоединения вторичной бактериальной инфекции, в связи с чем к терапии были добавлены антибактериальные препараты (левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки)

26 апреля 2020 года отмечено нарастание признаков дыхательной недостаточности (снижение SpO<sub>2</sub> до 90% на воздухе), прогрессирование поражения легких до КТ-2 ст., лейкоцитоз до 13,66 тыс/мкл (Таблица 40). Была инициирована низкопоточная кислородотерапия, скорректирована антибактериальная терапия (добавлен имипенем+циластатин 500+500 мг 3 р/сут).

*В дальнейшем состояние с отрицательной динамикой. 28 апреля 2020 года повторно проведена КТ органов грудной клетки – пневмония с объемом поражения до КТ-3 ст., нарастание СРБ до 15,3 мг/л. Уровень прокальцитонина в пределах нормальных значений. Состояние лечащим врачом расценено как рецидив цитокинового шторма. Проведен анализ КЩС артериальной крови – индекс оксигенации 228 (ОРДС легкой степени), лактат до 3,5 ммоль/л. Начата НИВЛ в режиме СРАР, инфузия гепарина под контролем АЧТВ (Таблица 40).*

*Утром 29 апреля 2020 года получена заявка на проведение телемедицинской консультации в ФДРКЦ Сеченовского Университета для решения вопроса о коррекции респираторной поддержки и медикаментозной терапии, в т.ч. повторного введения антицитокиновых препаратов. По итогам консультации рекомендовано воздержаться от повторного назначения антицитокиновых препаратов, скорректирована антибактериальная терапия, продолжена терапия ГКС с постепенным снижением дозы, продолжена НИВЛ в про- или латеропозиции не менее 16 часов в сутки (Таблица 40).*

*В результате терапии отмечена положительная клинико-лабораторная динамика: снижение уровня необходимой респираторной поддержки, позволившее перевести пациента на стандартную назальную оксигенотерапию, нормализация уровней маркеров воспаления, разрешение лейкоцитоза (Таблица 40).*

*Несмотря на положительную динамику со стороны инфекционного процесса, течение заболевания осложнилось развитием обширного инфаркта миокарда и острой сердечно-сосудистой недостаточности. Летальный исход зафиксирован 5 мая 2020 года.*

Таблица 40 – История болезни пациента Д., 83 лет

Дата	15.04	19.04	22.04	26.04	28.04	29.04	01.05	05.05
Т, °С	38,6	38,3	37,2	36,4	36,3	36,8	36,5	36,6
SpO <sub>2</sub> , %	97 атм.воз.	97 атм.воз.	95 атм.воз.	90 (атм.воз.) 97 (O <sub>2</sub> )	88 (атм.воз.) 95 (O <sub>2</sub> )	88 (O <sub>2</sub> ) 98 (CPAP)	95 (O <sub>2</sub> )	93 атм.воз.
Поражение легких, ст.	КТ-0	КТ-1	-	КТ-2	КТ-3	-	-	-
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> /л	5,3	3,85	13,66	14,69	15,34	14,48	10,1	8,6
Сегм. нейтрофилы, %	84,1	86,2	93,1	90,2	88,8	92,6	87,3	87,1
Лимфоциты, x10 <sup>9</sup> /л	1,3	1	0,5	0,7	0,8	0,9	1,1	1,3
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л	96	85	100	159	159	139	161	168
СРБ, мг/л	13	53	5,3	2	13,5	18	2	1
Креатинин, мкмоль/л	121	115	119	116	169	163	144	140
Прокальцитонин, нг/мл	-	-	-	-	-	0,03	0,03	-
Лактат, ммоль/л	-	-	-	-	3,5	3,1	2,5	2,0
Противовирусная терапия	Гидроксихлорохин 400 мг/сут			-	-	-	-	-
Антицитокиновая терапия	-	Тоцилизумаб 400 мг	-	-	-	-	-	-
ГКС (дексаметазон)	-	12 мг/сут		16 мг/сут			8 мг/сут	
Антибактериальная терапия	-	-	Левифлоксацин 500 мг 2 р/сут	Фосфомицин 2 г 2 р/сут	Меропенем 500 мг 2 р/сут Линезолид 600 мг 2 р/сут			
			-	Имипинемем+Циластатин				
			-	500+500 мг 3 р/сут				
Антикоагулянтная терапия	Дальтепарин 2500 ЕД 2 р/сут п/к				Нефракционированный гепарин 1000 ЕД/ч под контролем АЧТВ			



Описанное клиническое наблюдение демонстрирует достаточно типичного для реанимационного отделения пожилого пациента мужского пола с новой коронавирусной инфекцией, имеющего значительное число сопутствующих заболеваний. У представленного больного именно декомпенсация имеющейся хронической сердечно-сосудистой патологии послужила непосредственной причиной смерти, несмотря на уменьшение тяжести легочного поражения по результатам проведенной в ФДРКЦ консультации.

### **3.2.2 Факторы тяжелого течения SARS-CoV-2 пневмонии у пациентов реанимационных отделений**

Все пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от уровня необходимой респираторной поддержки и потребности во введении вазопрессорных препаратов: высокопоточная кислородотерапия, НИВЛ, ИВЛ без признаков шока, ИВЛ в сочетании с признаками шока (Таблица 41).

Мы не выявили достоверных гендерных различий между этими четырьмя группами. Возраст пациентов с септическим шоком и пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ, был выше, чем возраст пациентов, которым не требовалась инвазивная респираторная поддержка (Таблица 41).

По мере увеличения тяжести течения SARS-CoV-2 пневмонии было отмечено увеличение частоты ССЗ в целом, АГ, ИБС, ФП, СД 2 типа и солидных опухолей (Таблица 37).

В то же время частота ОНМК, ожирения, бронхиальной астмы, ХОБЛ, гемобластозов, ревматологических заболеваний и ВИЧ-инфекции не различалась в четырех группах (Таблица 41).

Таблица 41 – Частота сопутствующих заболеваний у пациентов реанимационных отделений в зависимости от тяжести течения ОРДС [8]

Параметры	Кислород (n=209)	НИВЛ (n=92)	ИВЛ (без шока) (n=963)	Шок (n=297)
Возраст <sup>¶</sup> , лет; Me (IQR)	59 (50; 66)	56 (48; 65)	62 (53; 70)	67 (57; 75)
Мужчины, n(%)	106 (50,7)	53 (57,6)	558 (57,9)	166 (55,9)
ССЗ <sup>¶</sup> , n (%)	119 (56,9)	44 (47,8)	619 (64,3)	213 (71,7)
АГ <sup>§</sup> , n (%)	116 (55,5)	42 (45,7)	567 (58,9)	192 (64,6)
ИБС <sup>¶</sup> , n (%)	16 (7,7)	8 (8,7)	148 (15,4)	67 (22,6)
ФП <sup>¶</sup> , n (%)	9 (4,3)	6 (6,5)	102 (10,6)	55 (18,5)
ОНМК, n (%)	16 (7,7)	4 (4,3)	72 (7,5)	26 (8,8)
СД 2 типа <sup>¶</sup> , n (%)	37 (17,7)	17 (18,5)	264 (27,4)	98 (33,0)
Ожирение, n (%)	41 (19,6)	21 (22,8)	262 (27,2)	74 (24,9)
Бронхиальная астма, n (%)	3 (1,4)	5 (5,4)	21 (2,2)	7 (2,4)
ХОБЛ, n (%)	6 (2,9)	4 (4,3)	54 (5,6)	13 (4,4)
Солидные опухоли <sup>§</sup> , n (%)	3 (1,4)	2 (2,2)	36 (3,7)	24 (8,1)
Гемобластозы, n (%)	8 (3,8)	2 (2,2)	14 (1,5)	5 (1,7)
ИВРЗ, n (%)	1 (0,5)	0	12 (1,2)	6 (2,0)
ВИЧ-инфекция, n (%)	2 (1,0)	0	3 (0,3)	0

Примечание: <sup>¶</sup>p<0,0001, <sup>§</sup>p≤0,001

По результатам регрессионного анализа риск развития септического шока у пациентов старше 53 лет был выше, чем у более молодых пациентов, а у пациентов старше 71 года увеличивался в 3,2 раза (Рисунок 21).

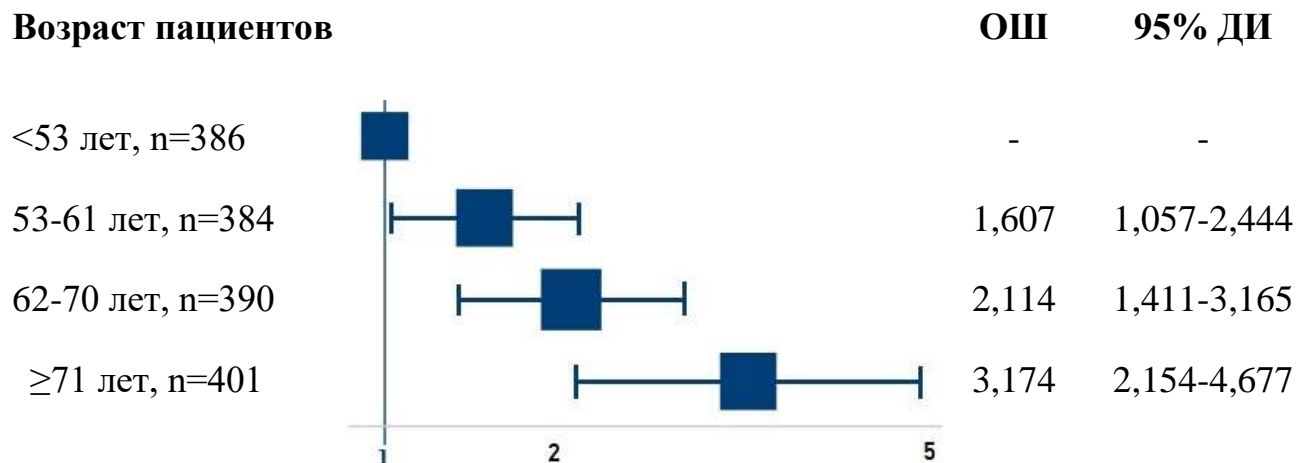


Рисунок 21 – Отношение шансов для возраста пациентов, как фактора, ассоциированного с развитием септического шока (опорная категория – пациенты моложе 53 лет)

По результатам логистического регрессионного анализа, с учетом коррекции однофакторных моделей по возрасту, заболеваниями, ассоциировавшимися с развитием септического шока, были ИБС, ФП, СД 2 типа и солидные опухоли (Рисунок 22). В многофакторной модели после коррекции на возраст статистическую значимость сохранили только ФП (ОШ 1,602; 95% ДИ 1,100-2,331;  $p=0,014$ ) и солидные опухоли (ОШ 2,227; 95% ДИ 1,308-3,791;  $p=0,003$ ).

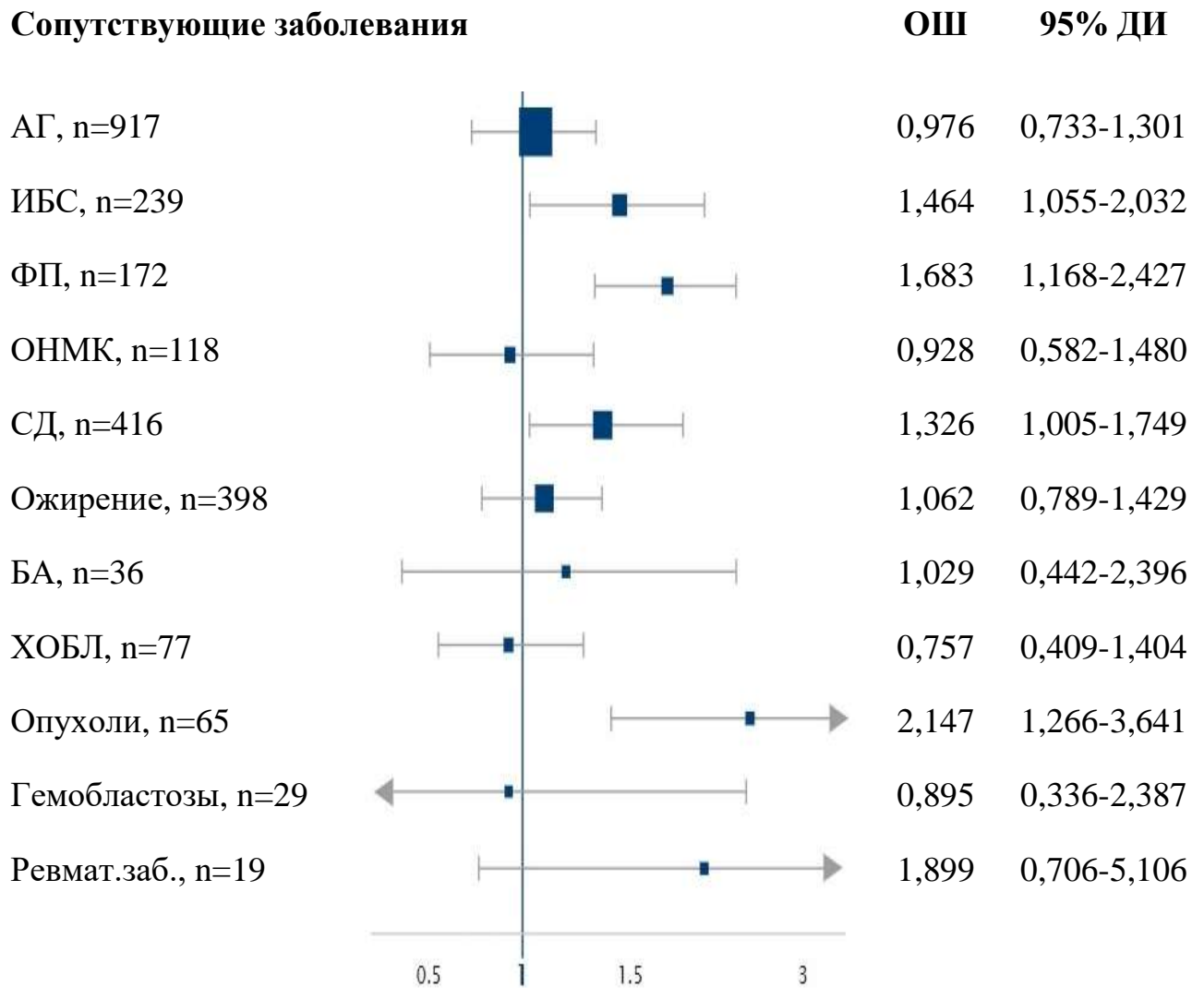


Рисунок 22 – Отношение шансов, с учетом коррекции однофакторных моделей по возрасту, для сопутствующих заболеваний, как факторов, ассоциированных с развитием септического шока [8]

Целевой уровень оксигенации крови у пациентов без сопутствующих заболеваний чаще удавалось поддерживать с помощью высокопоточной интраназальной оксигенотерапии, чем у коморбидных пациентов. По результатам логистического регрессионного анализа, риск развития септического шока повышался с увеличением количества сопутствующих заболеваний у пациента (Рисунок 23).

**Количество сопутствующих заболеваний****ОШ 95% ДИ**

нет, n=380

1, n=403

2, n=395

3 и более, n=383

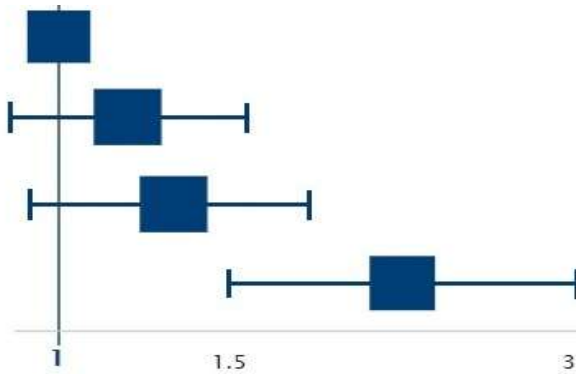


Рисунок 23 – Отношение шансов для количества сопутствующих заболеваний, как факторов, ассоциированных с развитием септического шока (опорная категория – отсутствие сопутствующих заболеваний)

**3.2.3 Выживаемость пациентов реанимационных отделений**

За период наблюдения летальный исход зарегистрирован у 1015 (65,0%) пациентов, а 546 (35,0%) пациентов выжили. Рассчитанная методом Каплана-Майера медиана выживаемости составила 18,0 (16,8; 19,2) дней (Рисунок 24).

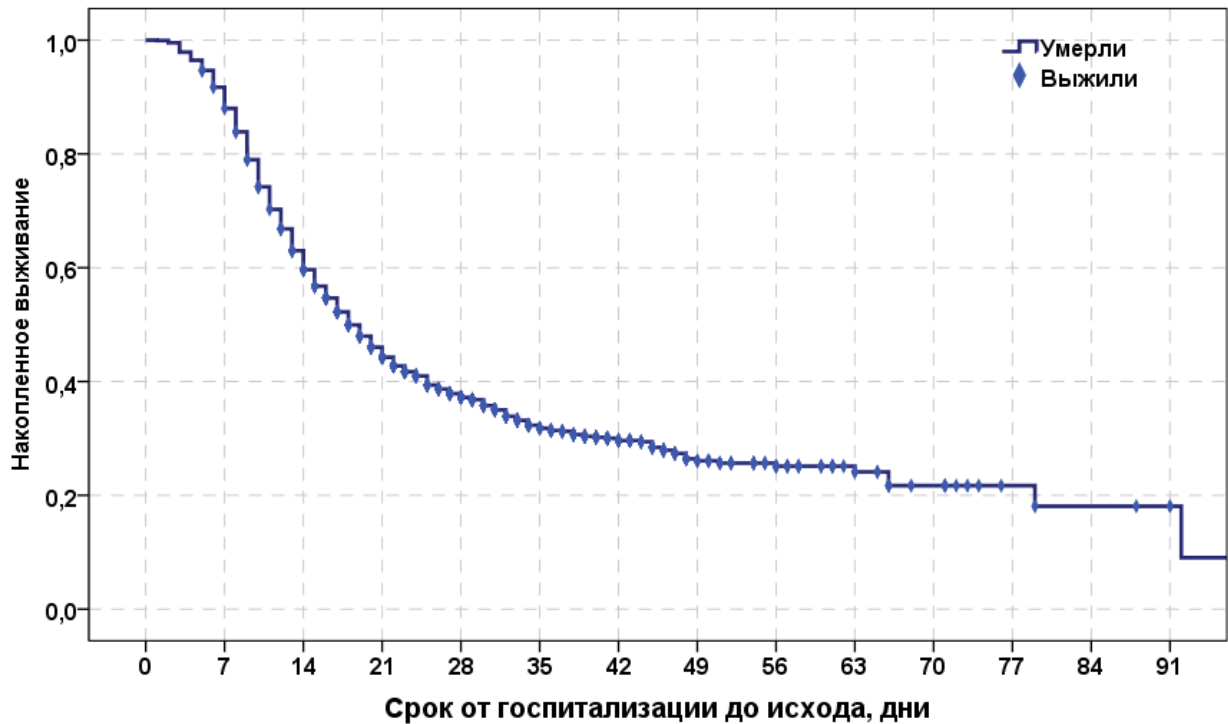


Рисунок 24 – Общая выживаемость пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией

С момента поступления в стационар 14- и 28-дневная госпитальная выживаемость пациентов составила 59,7% и 37,2%, соответственно.

ОРДС (93,9%) был наиболее частой причиной летального исхода. Другими причинами смерти были сердечно-сосудистые осложнения (3,5%), осложнения онкологических заболеваний (0,9%), тромбоэмболия легочной артерии (0,7%), “септические” осложнения (0,5%), осложнения цирроза печени (0,3%), туберкулез (0,1%) и осложнения ВИЧ-инфекции (0,1%).

Летальность была несколько выше в Москве (598 из 796 пациентов – 75,1%) и в Московской области (122 из 161 пациентов – 75,8%), чем в других регионах России (295 из 604 – 48,8%).

Летальность зависела от максимально необходимого уровня респираторной поддержки. Среди пациентов, нуждавшихся только в высокопоточной оксигенотерапии, умерли 10,0% (21/209), НИВЛ – 35,8% (34/95), ИВЛ – 76,4% (960/1257). Летальность достигала максимальных значений у пациентов с признаками септического шока – 86,2% (256/297). Срок от начала ИВЛ до экстубации у выживших пациентов был выше (14 (8; 21) дней), чем длительность проведения ИВЛ у умерших пациентов (7 (4; 13) дней).

Летальность не зависела от наличия положительного результата ПЦР на SARS-CoV-2, у пациентов с идентифицированным вирусом составила 62,9%, у пациентов с не идентифицированным вирусом – 68,7%,.

### **3.2.4 Факторы риска летального исхода у пациентов реанимационных отделений**

*Демографические данные.* Выживаемость реанимационных пациентов достоверно зависела как от возраста, так и от пола. Выживаемость мужчин старше 53 лет была достоверно ниже, чем выживаемость женщин того же возраста, однако выживаемость не различалась по гендерному признаку среди пациентов моложе 53 лет (Рисунок 25).

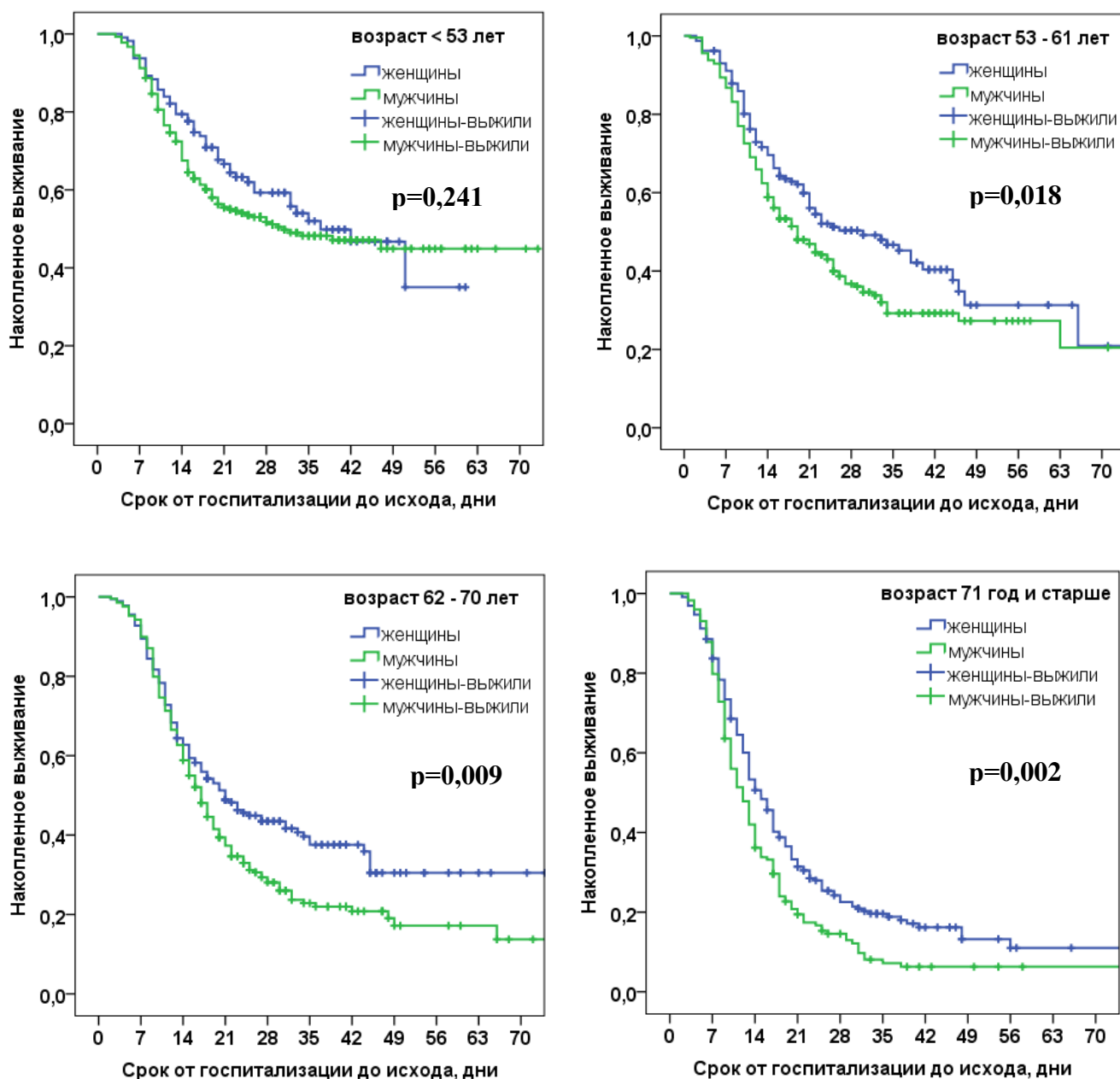


Рисунок 25 – Выживаемость пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией в зависимости от возраста и пола

В регрессионной модели Кокса риск развития летального исхода был выше у пациентов старше 53 лет, чем у пациентов более молодого возраста, а у пациентов старше 71 года риск смерти был в 2,5 раза выше (Рисунок 26).

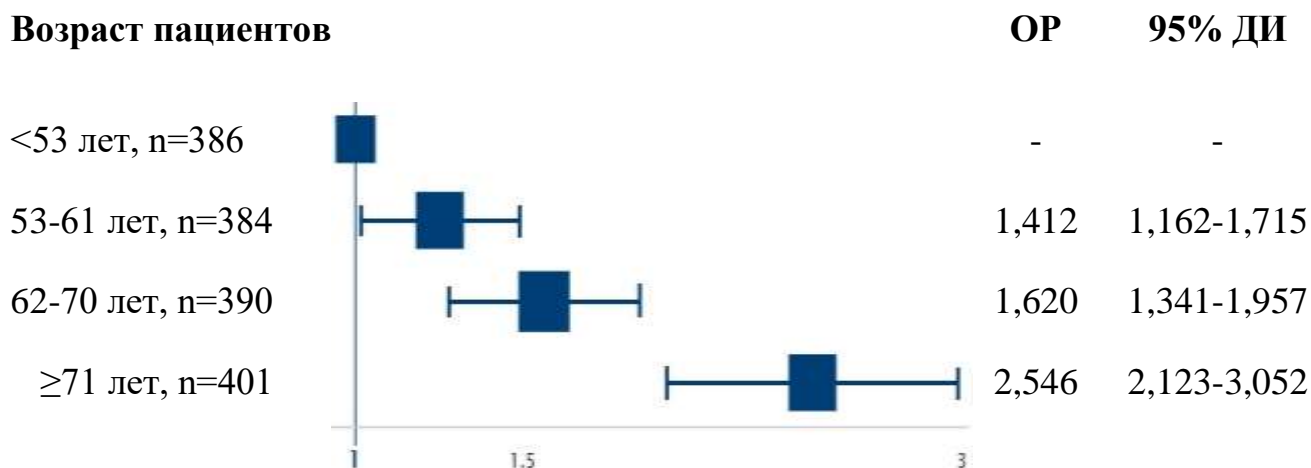


Рисунок 26 – Отношение рисков летального исхода в зависимости от возраста пациентов (опорная категория – пациенты моложе 53 лет)

Летальность достоверно зависела от максимально необходимого уровня респираторной поддержки. Инициация ИВЛ требовалась чаще в группе умерших пациентов, чем в группе выживших (94,6% и 54,4%, соответственно), и, наоборот, доля пациентов, получавших только оксигенотерапию (2,1%) или НИВЛ (3,3%) была значимо ниже в группе умерших пациентов, чем в группе выживших пациентов (34,4% и 11,2%, соответственно). Частота развития септического шока была примерно в 3 раза выше в группе умерших пациентов (Таблица 42).

Таблица 42 – Частота респираторной поддержки у выживших и умерших пациентов реанимационных отделений

Параметры	Выжившие (n=546)	Умершие (n=1015)	p
Методы респираторной поддержки:			
Оксигенотерапия, n (%)	188 (34,4)	21 (2,1)	<0,0001
НИВЛ, n (%)	61 (11,2)	34 (3,3)	<0,0001
ИВЛ, n (%)	297 (54,4)	960 (94,6)	<0,0001
ЭКМО, n (%)	0	8 (0,8)	0,038
Септический шок, n (%)	41 (7,5)	256 (25,2)	<0,0001



**Сопутствующие заболевания.** Частота выявления ССЗ, СД 2 типа, ХОБЛ и злокачественных опухолей была выше среди умерших больных, чем среди выздоровевших (Таблица 43).

Частота выявления ожирения, бронхиальной астмы, гемобластозов, ревматологических аутоиммунных заболеваний и ВИЧ-инфекции не различалась в двух группах (Таблица 43).

Таблица 43 – Демографические показатели и частота сопутствующих заболеваний у выживших и умерших пациентов реанимационных отделений [9]

Параметры	Выжившие (n=546)	Умершие (n=1015)	p
Возраст, лет; Me (IQR)	56,5 (48; 65)	65,0 (56; 74)	<0,0001
Мужчины, n (%)	293 (53,7)	590 (58,1)	0,090
ССЗ, n (%)	279 (51,1)	716 (70,5)	<0,0001
АГ, n (%)	269 (49,3)	648 (63,8)	<0,0001
ИБС, n (%)	43 (7,9)	196 (19,3)	<0,0001
ОНМК, n (%)	28 (5,1)	90 (8,9)	0,008
ФП, n (%)	21 (3,8)	151 (14,9)	<0,0001
СД 2 типа, n (%)	101 (18,5)	315 (31,0)	<0,0001
Ожирение, n (%)	126 (23,1)	272 (26,8)	0,108
Бронхиальная астма, n (%)	12 (2,2)	24 (2,4)	0,834
ХОБЛ, n (%)	17 (3,1)	60 (5,9)	0,015
Солидные опухоли, n (%)	10 (1,8)	55 (5,4)	0,001
Гемобластозы, n (%)	8 (1,5)	21 (2,1)	0,440
ИВРЗ, n (%)	4 (0,7)	15 (1,5)	0,235
ВИЧ-инфекция, n (%)	2 (0,4)	3 (0,3)	1,0

В результате анализа распределения частных остатков для всех параметров была подтверждена гипотеза пропорциональности рисков, в связи с чем дальнейший анализ проводился с применением регрессии Кокса.

АГ, ИБС, ОНМК, ФП, СД 2 типа, ожирение и солидные опухоли ассоциировались с летальностью при однофакторном анализе Кокса (Исходная модель). После коррекции исходной модели по полу и возрасту (Модель 1) только ИБС, ФП, СД 2 типа и ожирение сохранили статистическую значимость (Таблица 44).

ИБС, ФП, СД 2 типа и ожирение сохранили статистически значимую ассоциацию с неблагоприятным исходом и при многофакторном анализе Кокса с учетом всех признаков, а также внесением поправки на пол и возраст (Модель 2, Таблица 44).

Мы построили отдельную многофакторную модель Кокса с коррекцией на пол и возраст для оценки влияния выраженности ожирения на летальность. У пациентов со 2 (n=116; ОР 1,388; 95% ДИ 1,101-1,751; p=0,006) и 3 (n=127; ОР 1,553; 1,251-1,929; p<0,0001) степенью ожирения риск смерти был значимо выше, чем у пациентов без ожирения. Наоборот, у пациентов с избыточной массой тела (n=37; ОР 1,089; 95% ДИ 0,730-1,623; p=0,676) и ожирением 1 степени (n=155; ОР 1,169; 0,944-1,448; p=0,153) риск смерти не отличался от риска у больных без ожирения.

Таблица 44 – Отношение рисков летального исхода, рассчитанное в регрессионной модели Кокса для сопутствующих заболеваний [9]

Фактор	Исходная модель		Модель 1		Модель 2	
	ОР; 95% ДИ	p	ОР; 95% ДИ	p	ОР; 95% ДИ	p
1	2	3	4	5	6	7
Пол (мужской)	1,147; 1,012-1,299	0,031	1,340*; 1,179-1,522	<0,0001	1,371; 1,203-1,562	<0,0001
Возраст, лет	1,024; 1,020-1,029	<0,0001	1,027*; 1,022-1,031	<0,0001	1,024; 1,018-1,029	<0,0001
АГ, n=917	1,344; 1,183-1,528	<0,0001	1,039; 0,902-1,197	0,593	–	–
ИБС, n=239	1,661; 1,421-1,942	<0,0001	1,292; 1,097-1,521	0,002	1,240; 1,051-1,463	0,011
ФП, n=172	1,743; 1,466-2,073	<0,0001	1,292; 1,077-1,551	0,006	1,217; 1,012-1,464	0,037
ОНМК, n=118	1,298; 1,044-1,614	0,019	1,043; 0,836-1,301	0,712	–	–

Продолжение Таблицы 44

1	2	3	4	5	6	7
СД 2 типа, n=416	1,434; 1,256-1,639	<0,0001	1,346; 1,176-1,541	<0,0001	1,268; 1,105-1,455	0,001
Ожирение, n=398	1,185; 1,031-1,362	0,017	1,344; 1,166-1,548	<0,0001	1,283; 1,111-1,481	0,001
БА, n=36	0,670; 0,611-1,373	0,670	–	–	–	–
ХОБЛ, n=77	1,276; 0,983-1,656	0,067	–	–	–	–
Солидные опухоли, n=65	1,480; 1,128-1,943	0,005	1,227; 0,927-1,621	0,152	–	–
Гемобластозы, n=29	1,029; 0,668-1,585	0,898	–	–	–	–
ИВРЗ, n=19	1,559; 0,936-2,596	0,088	–	–	–	–
ВИЧ-инфекция, n=5	0,870; 0,280-2,703	0,810	–	–	–	–

*Примечание:* Исходная модель: однофакторный анализ; \*анализ 2-х признаков совместно – пол и возраст; Модель 1: многофакторный анализ каждого признака по-отдельности с коррекцией по полу и возрасту; Модель 2: многофакторный анализ по всем признакам с коррекцией по полу и возрасту

Увеличение количества сопутствующих заболеваний у одного пациента также было связано с увеличением риска неблагоприятного исхода. Так, у пациентов с тремя и более коморбидными состояниями отношение рисков было в 2,2 раза выше, чем у пациентов без коморбидностей (Рисунок 27).

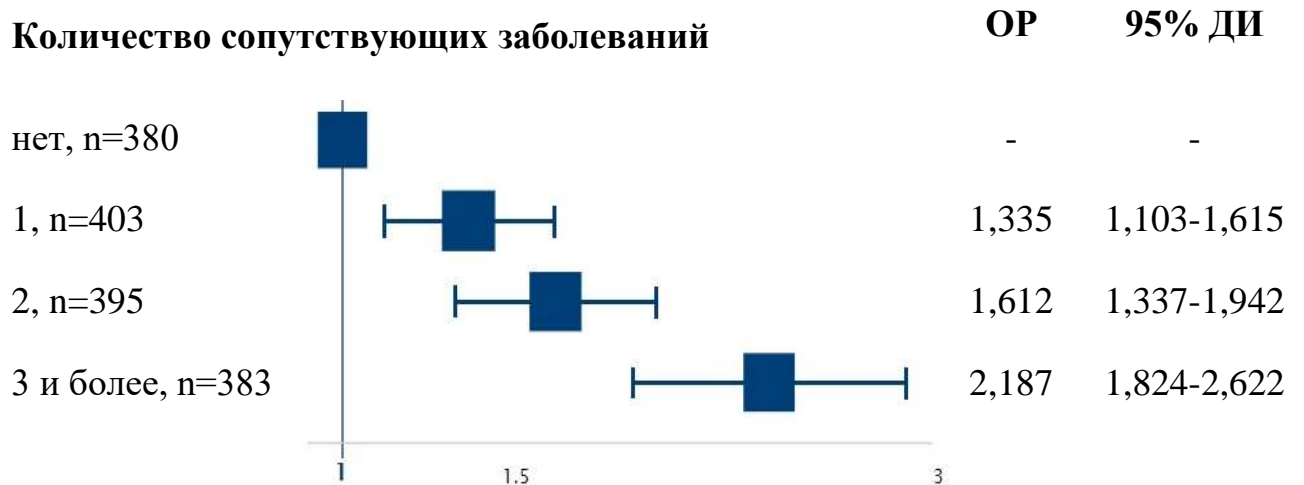


Рисунок 27 – Отношение рисков летального исхода в зависимости от количества сопутствующих заболеваний (опорная категория – отсутствие сопутствующих заболеваний)

**Лабораторные показатели.** Абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов, концентрация в крови глюкозы, СРБ и прокальцитонина были достоверно выше в группе умерших больных, чем в группе выживших. Наоборот, концентрация альбумина в крови была ниже в группе умерших (Таблица 9).

У всех пациентов отмечали лимфопению, однако абсолютное количество лимфоцитов не различалось у умерших и выживших больных. Уровень гемоглобина, тромбоцитов, концентрация фибриногена, Д-димера, ферритина и ИЛ-6 были сопоставимы в двух группах (Таблица 45).

Таблица 45 – Лабораторные показатели у выживших и умерших пациентов [9]

Параметры	Все	Выжившие	Умершие	p
Гемоглобин, г/л	127 (112; 137) n=489	127 (112; 137) n=195	127 (111; 136) n=288	0,482
Лейкоциты*10 <sup>9</sup> /л	8,0 (5,6; 11,7) n=592	7,2 (5,0; 9,9) n=229	9,0 (6,3; 12,5) n=363	<0,0001
Лимфоциты*10 <sup>9</sup> /л	0,9 (0,6; 1,3) n=518	0,9 (0,6; 1,3) n=192	0,9 (0,6; 1,3) n=326	0,125
Нейтрофилы*10 <sup>9</sup> /л	6,2 (3,9; 8,8) n=349	5,2 (3,5; 7,5) n=141	6,9 (4,2; 9,3) n=208	0,001
Тромбоциты*10 <sup>9</sup> /л	190 (137; 255) n=539	195 (145; 268) n=214	185 (133; 248) n=325	0,053
Альбумин, г/л	32 (27,9; 36,9) n=278	33,1 (28,8; 37,1) n=98	31,0 (27,0; 35,8) n=180	0,009
Глюкоза, ммоль/л	7,3 (5,8; 9,9) n=432	6,9 (5,6; 8,5) n=165	7,6 (5,9; 10,7) n=267	0,002
СРБ тах, мг/л	124 (68; 206) n=480	111 (35; 190) n=176	131 (85; 216) n=304	0,006
Фибриноген, г/л	5,2 (4,0; 7,2) n=235	5,1 (4; 7,3) n=100	5,3 (3,9; 7,1) n=135	0,939
Д-димер, нг/мл	890 (470; 2140) n=119	820 (478; 1889) n=51	999 (455; 2675) n=68	0,546
Ферритин, мкг/л	678 (420; 938) n=41	729 (434; 1072) n=18	639 (417; 942) n=23	0,694
Прокальцитонин, нг/мл	0,3 (0,08; 0,98) n=81	0,17 (0,05; 0,50) n=39	0,49 (0,2; 2,03) n=42	0,002
ИЛ-6, пг/мл	470 (45; 1786) n=34	377 (35; 1256) n=13	664 (91; 2783) n=21	0,138

**Поражение почек.** Признаки поражения почек чаще выявляли в группе умерших пациентов, чем в группе выживших (Таблица 46). Концентрация сывороточного креатинина, как при поступлении, так и максимальная была выше, а рСКФ, соответственно, ниже в группе умерших пациентов, чем в группе выживших. Развитие ОПП также достоверно чаще регистрировали в группе умерших пациентов (33,7% и 11,5%, соответственно;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, в группе умерших больных достоверно чаще выявляли гематурию, а также протеинурию и признаки мочевого инфекции (бактериурия в сочетании с лейкоцитурией), однако различия не достигли статистически значимого уровня (Таблица 46).

Таблица 46 – Показатели повреждения почек у выживших и умерших пациентов реанимационных отделений [9]

Параметры	Все	Выжившие	Умершие	p
Поражение почек, n (%)	361/595 (60,7)	90/213 (42,3)	271/382 (70,9)	<0,0001
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	96,4 (78,0; 127) n=525	86,9 (71,8; 102) n=198	105 (82; 152,7) n=327	<0,0001
рСКФ при поступлении, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	65 (43,9; 84,1) n=530	77 (61,0; 92,9) n=199	57,6 (36,0; 77,9) n=331	<0,0001
Креатинин max, мкмоль/л	104,0 (82; 153) n=507	90,5 (74; 108,7) n=195	122 (88,5; 192) n=312	<0,0001
рСКФ min, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	59 (36; 80,9) n=508	75,3 (56,0; 90,0) n=195	46,9 (27,1; 71,8) n=313	<0,0001
ОПП во время госпитализации, n (%)	266/1029 (25,9)	42/365 (11,5)	224/664 (33,7)	<0,0001
Гематурия, n (%)	64/178 (36,0)	18/76 (23,7)	46/102 (45,1)	0,003
Протеинурия, n (%)	129/182 (70,9)	50/76 (65,8)	79/106 (74,5)	0,201
Бактериурия+лейкоцитурия, n (%)	36/184 (19,6)	15/79 (19,0)	21/105 (20,0)	0,864

Мы оценили влияние исходного уровня рСКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ на момент госпитализации, в многофакторном регрессионном анализе Кокса с поправкой на возраст. По мере снижения исходного уровня рСКФ возрастал риск развития неблагоприятного исхода (Рисунок 28).

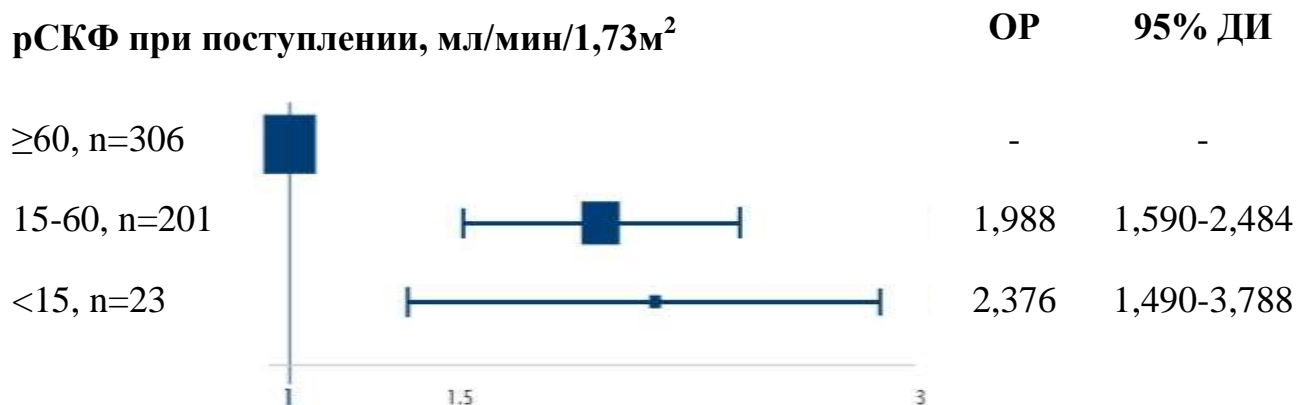


Рисунок 28 – Отношение рисков летального исхода в зависимости от исходной рСКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (опорная категория – рСКФ ≥60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)

Кроме того, значимая ассоциация с летальностью подтверждена для ОПП. Зарегистрированное во время госпитализации ОПП как в однофакторной (ОР 1,877; 95% ДИ 1,597-2,207;  $p < 0,0001$ ), так и в многофакторной модели с коррекцией на пол и возраст (ОР 1,720; 95% ДИ 1,461-2,026;  $p < 0,0001$ ) было связано с неблагоприятным исходом.

**Поражение печени.** Признаки поражения печени чаще выявляли в группе умерших пациентов, чем в группе выживших (Таблица 47). Уровень ЛДГ был значимо выше в группе умерших больных, однако уровень печеночных трансаминаз, билирубина, ГГТ и ЩФ не различался в двух группах пациентов (Таблица 47).



Таблица 47 – Показатели повреждения печени у выживших и умерших пациентов реанимационных отделений [9]

Параметры	Все	Выжившие	Умершие	p
Поражение печени, n (%)	281/1030 (27,3)	86/380 (22,6)	195/650 (30,0)	0,010
АЛТ max, ед/л	41 (28; 73) n=513	43 (29; 76) n=196	40 (27; 69) n=317	0,333
АСТ max, ед/л	56 (39; 94) n=497	53 (36; 83) n=190	59 (40; 102) n=307	0,035
Общий билирубин, мкмоль/л	11,5 (8,1; 16,7) n=422	10,8 (7,3; 15,6) n=166	12,3 (8,8; 17,9) n=256	0,013
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,6 (2,8; 7,7) n=86	4,1 (2,0; 6,9) n=34	5,2 (2,9; 13,2) n=52	0,154
ЛДГ max, ед/л	618 (418; 875) n=179	512 (375; 694) n=56	675 (495; 994) n=123	0,003
ГГТ max, ед/л	78 (45; 139) n=55	80 (42; 130) n=22	69 (46; 224) n=33	0,925
ЩФ max, ед/л	85 (60; 160) n=92	84 (57; 173) n=31	85 (61; 156) n=61	0,911

Представляем клиническое наблюдение неблагоприятного течения коронавирусной инфекции у пациента без установленных сопутствующих заболеваний.

*Пациент Е., 60 лет заболел остро 14 апреля 2020 года, когда отметил появление сухого кашля, фебрильной лихорадки, общей слабости, миалгий, одышки. Анамнез по хроническим заболеваниям не отягощен.*

*Госпитализирован в инфекционный стационар по месту жительства в г. Тюмень 17 апреля 2020 года в связи с коронавирусной инфекцией. Проводилась противовирусная, противовоспалительная, антикоагулянтная, гастропротективная, симптоматическая терапия с незначительным эффектом в виде нормализации температуры тела, уменьшения выраженности явлений дыхательной недостаточности, частичным рентгенологическим регрессом инфильтративных изменений в легких, однако сохранялись высокие острофазовые показатели (Таблица 48).*

*Несмотря на проводимое лечение к 27 апреля 2020 года отмечено прогрессирующее инфекционно-воспалительное заболевание: сохранялись высокие уровни маркеров воспаления, в динамике отмечено нарастание лейкоцитоза до 15,4 тыс/мкл, в связи с чем начата антибактериальная терапия цефотаксимом/сульбактамом (Таблица 48).*

*Переведен в ОРИТ 30 апреля 2020 года в связи с прогрессирующим течением дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Предпринята попытка НИВЛ, из-за неэффективности которой проведена интубация трахеи и перевод на ИВЛ, начата вазопрессорная поддержка норадреналином (Таблица 48).*

*1 мая 2020 года течение заболевания осложнилось развитием спонтанного правостороннего пневмоторакса, присоединением ОПП 3 ст. Скорректирована антибактериальная терапия; инфузионная, вазопрессорная, диуретическая терапия были продолжены. Проведено дренирование плевральной полости.*

*3 мая 2020 года получена заявка на консультацию в ФДРКЦ Сеченовского Университета для решения вопроса о необходимости изменения режима респираторной поддержки, коррекции антибактериальной и антимикотической терапии. Были даны рекомендации по подбору параметров ИВЛ с учетом показателей газового состава крови, продолжению ИВЛ в про- или латеропозиции не менее 16 час/сут, коррекции антибактериальной и антимикотической терапии с учетом чувствительности локальных возбудителей внутрибольничных инфекций к антибиотикам, проведению бактериологических исследований, продолжению антикоагулянтной терапии.*

*Рекомендации были выполнены врачами регионального лечебного учреждения (добавлен колестиметат натрия ингаляционно, флуконазол заменен на вориконазол перорально из-за снижения функции почек). Несмотря на это, в течение суток (4 мая 2020 г.) пациент скончался из-за прогрессирующей полиорганной недостаточности.*

Таблица 48 – История болезни пациента Е., 60 лет

Дата	17.04	21.04	27.04	30.04	01.05	02.05	04.05
Т, °С	38,2	36,7	37,4	38,1	37,6	37,5	37,3
Поражение легких, ст.	РГ-3	РГ-2	РГ-3	РГ-4	РГ-4	РГ-4	РГ-4
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,7	5,22	15,4	5,4	15,6	8,6	16,2
Нейтрофилы, %	89,4	90	97,6	85,3	98,2	96,3	95,4
Лимфоциты, %	5,7	7,7	1,5	10,3	1,2	2,8	3,1
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	191	194	200	85	115	120	113
СРБ, мг/л	243	159	266	398	433	443	392
Мочевина, ммоль/л	8,25	4,69	6,18	8,21	17,03	32,7	29,9
Креатинин, мкмоль/л	92	68,7	97,1	69,9	177,2	245,3	202,3
Прокальцитонин, нг/мл	-	-	-	7,05	44,26	33,45	30,23
Лактат, ммоль/л	-	-	-	3,99	3,9	4,5	5,1
Противовирусная терапия	Гидроксихлорохин 400 мг/сут		-	-	-	-	-
ГКС (дексаметазон)	12 мг/сут	8 мг/сут		24 мг/сут			
Антибактериальная терапия	Цефтриаксон 4 г/сут	-	Цефотаксим- сульбактам 1,5 г 3 р/сут	Меропенем 250 мг 2 р/сут Амикацин 250 мг 1 р/сут Линезолид 1200 мг/сут			
				Флуконазол 100 мг/сут	Колистиметат натрия 2 млн. ЕД 3 р/сут Вориконазол 200 мг 2 р/сут внутрь		
Антикоагулянтная терапия	Гепарин 5000 ЕД 3 р/сут п/к			Надропарин кальция 0,6 мл 2 р/сут п/к			
Вазопрессорная и инотропная поддержка	-	-	-	Норадреналин			

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует крайне неблагоприятный прогноз коронавирусной инфекции при развитии септического шока и ОПП даже у пациента 60 лет без значимых сопутствующих патологий. Необходимо обратить внимание на неоправданно позднее обращение лечащим врачом к специалистам ФДРКЦ, когда перспективы излечения пациента представлялись недостижимыми.

Благодаря созданию ФДРКЦ на базе Сеченовского Университета за два года проконсультировано 41896 больных с COVID-19, которым потребовалась госпитализация в реанимационные отделения российских лечебных учреждений. В условиях пандемии и ограниченных лечебно-диагностических возможностей телемедицинские консультации позволили обеспечить своевременный дистанционный доступ к услугам квалифицированных врачей различных специальностей, в том числе анестезиологов-реаниматологов, пульмонологов, инфекционистов, кардиологов, гепатологов и нефрологов. Среди проанализированной нами выборки из 1522 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, госпитализированных в реанимационные отделения лечебных учреждений Российской Федерации, общая летальность составила 65,4%; она была относительной невысокой (10,1%) у пациентов, нуждавшихся в стандартной оксигенотерапии, но значительно увеличивалась у больных, которых переводили на неинвазивную (36,8%) или искусственную (76,5%) вентиляцию легких. Максимально высокий показатель летальности (86,2%) зафиксирован у пациентов с наличием признаков септического шока. В целом, структура факторов, ассоциированных с летальным исходом у пациентов реанимационных отделений России, сходна с таковой у пациентов нереанимационного Госпиталя. Риск смерти реанимационных больных с COVID-19 увеличивался с возрастом, ассоциировался с мужским полом, с сопутствующими заболеваниями (инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях в анамнезе, СД 2 типа и ожирение), а также с полиорганной недостаточностью, в частности ОПП, связанного с развитием септического шока.

### **3.3 Исследование переносимости векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ)**

Подавляющее большинство выявленных нами факторов неблагоприятного прогноза немодифицируемые. Однако в наших силах снизить риск тяжелого течения COVID-19. Так, накопленные данные позволяют констатировать эффективность вакцинации в уменьшении риска летального исхода среди вакцинированных пациентов. При этом в отношении некоторых уязвимых групп пациентов, в частности больных ИВРЗ, сохраняется нерешительность по поводу вакцинации из-за не вполне обоснованных опасений о НЯ и рисках обострения основного заболевания. Поэтому III этап нашего исследования включил оценку безопасности профилактических мероприятий в этой уязвимой группе пациентов с COVID-19.

*Процедура вакцинации.* Мы провели первое в России исследование, оценивающее безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с ИВРЗ [5].

Из всех анкетированных участников, вакцинированных хотя бы одной дозой вакцины против SARS-CoV2, у 167 пациентов имелось ИВРЗ и у 174 участников ИВРЗ не было.

Среди всех участников векторную вакцину Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) получили 325 (95,3%) пациентов, белковую субъединицу вакцины ЭпиВакКорона – 10 (2,9%) пациентов и инактивированную вакцину КовиВак – 6 (1,8%) пациентов. Для снижения неоднородности выборки мы исключили из дальнейшего анализа участников анкетирования, которые получили вакцины ЭпиВакКорона и КовиВак.

Итого, основную группу составили 157 пациентов с ИВРЗ, контрольную – 168 участников без ИВРЗ. Среди исследуемой выборки 131 (83,4%) пациент с ИВРЗ и 159 (94,6%) пациентов контрольной группы получили два компонента вакцины. Остальные участники на момент анкетирования были вакцинированы

только одним компонентом вакцины. Наиболее частой причиной незавершенной вакцинации было заполнение анкеты в срок менее, чем через 3 недели после вакцинации первым компонентом, что чаще наблюдали в группе пациентов с ИРВЗ, чем в контрольной группе (Таблица 49). Срок от вакцинации до заполнения опросника был значительно больше в контрольной группе (105,0 (49,0; 151,5) дней), чем в основной группе (54,0 (15,5; 101,5) дней;  $p < 0,001$ ). У 3 пациентов после введения первого компонента вакцины отмечены НЯ, в связи с чем принято решение не завершать вакцинацию. И еще у 2 пациентов зарегистрированы клинические проявления COVID-19 (Таблица 49).

Таблица 49 – Причины незавершенной вакцинации [5]

Причины	ИРВЗ (n=157)	Контроль (n=168)	p
Заполнение опросника менее, чем через 3 недели после вакцинации первым компонентом, n (%)	19 (12,1)	8 (4,8)	0,025
Развитие COVID-19 менее чем через 3 недели после вакцинации первым компонентом, n (%)	2 (1,3)	0	0,233
НЯ после введения первого компонента, n (%)	3 (1,9)	0	0,112

**Клинико-демографическая характеристика пациентов.** Мы не обнаружили поло-возрастных различий в основной и контрольной группах. Также не выявлено различий в частоте большинства сопутствующих заболеваний (Таблица 50). ХБП регистрировали чаще, а стенокардию и бронхиальную астму несколько реже в группе ИРВЗ, чем в контрольной группе.

Таблица 50 – Демографическая характеристика и сопутствующие заболевания у пациентов, прошедших вакцинацию [5]

Параметры	Группа ИРВЗ (n=157)	Контрольная группа (n=168)	p
Возраст, лет; Me (IQR)	46 (37; 61)	48 (30; 60)	0,523
Женский пол, n (%)	112 (71,3)	121 (72,0)	0,903
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ; Me (IQR)	25,2 (21,5; 28,7)	24,4 (21,4; 28,8)	0,346
Сопутствующие заболевания			
АГ, n (%)	54 (34,4)	49 (29,2)	0,341
Инфаркт миокарда, n (%)	6 (3,8)	3 (1,8)	0,323
Коронарная ангиопластика, n (%)	5 (3,2)	4 (2,4)	0,743
Стенокардия, n (%)	1 (0,6)	10 (6,0)	0,011
ФП, n (%)	7 (4,5)	6 (3,6)	0,781
СД 1 типа, n (%)	0	1 (0,6)	1,000
СД 2 типа, n (%)	10 (6,4)	16 (8,9)	0,413
Онкологические заболевания, n (%)	2 (1,3)	5 (3,0)	0,450
Бронхиальная астма, n (%)	7 (4,5)	19 (11,3)	0,025
ХБП, n (%)	21 (13,4)	6 (3,6)	0,002
Число сопутствующих заболеваний у одного пациента; Me (IQR)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,285

Наиболее распространенными формами ИВРЗ в основной группе были ревматоидный артрит и АНЦА-ассоциированные васкулиты (Рисунок 29). Иммуносупрессивную терапию получал 131 (83,4%) пациент с ИВРЗ на момент вакцинации, в том числе в 72 случаях (45,9%) комбинированную.

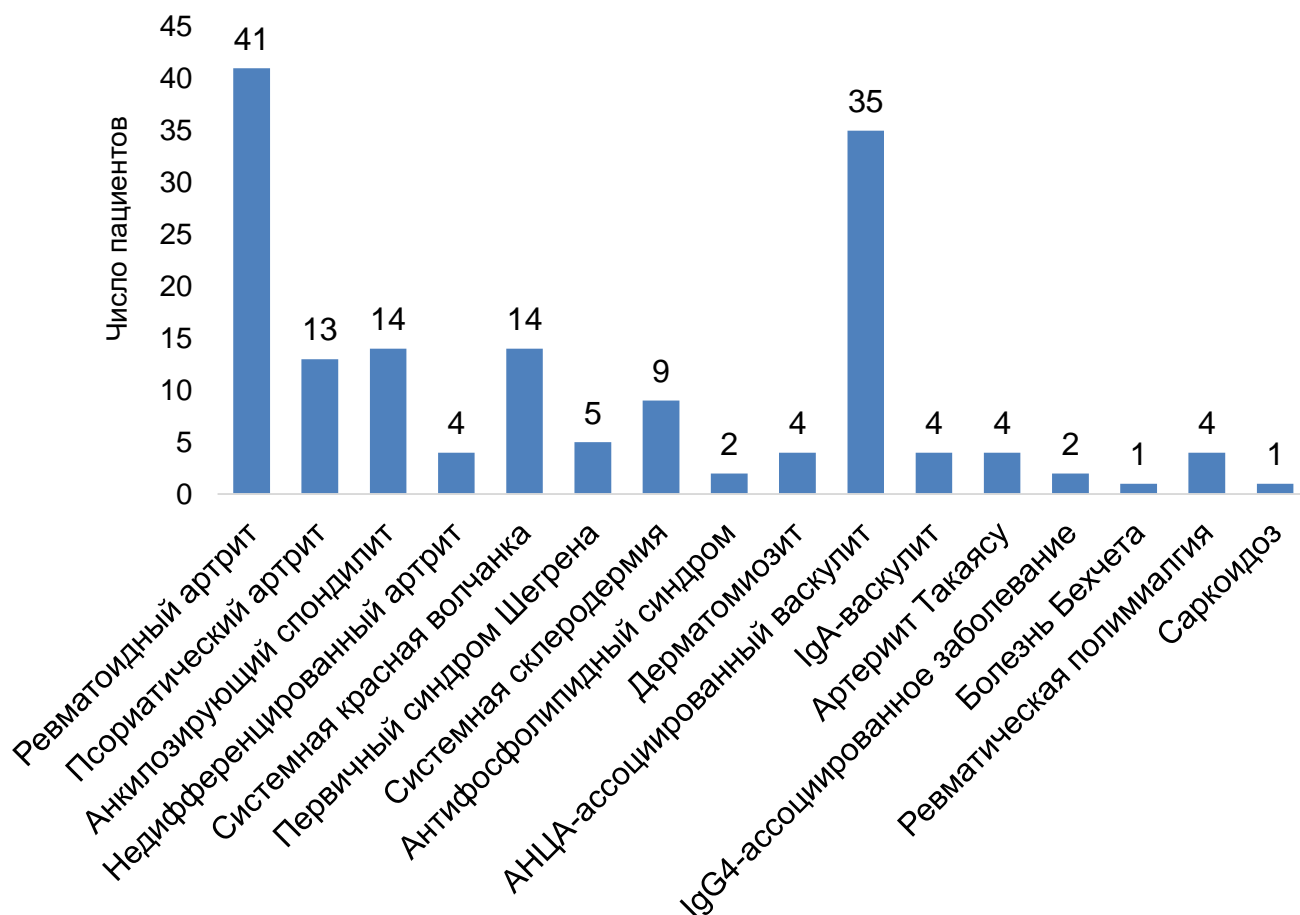


Рисунок 29 – Спектр нозологических форм иммуновоспалительных ревматических заболеваний у пациентов основной группы

**Нежелательные явления после вакцинации Гам-КОВИД-Вак.** У 123 (78,3%) пациентов основной группы и 150 (89,3%) пациентов контрольной группы после вакцинации зарегистрированы НЯ ( $p=0,01$ ).

Любые НЯ после введения первой дозы вакцины регистрировали реже в основной, чем в контрольной группе (72,0% и 82,7%, Таблица 51). Частота развития отдельных НЯ не различалась в исследуемых группах (Таблица 51).

После введения первой дозы вакцины частота продолжительных (>3 дней) местных и общих НЯ была статистически значимо выше у пациентов с ИВРЗ, по сравнению с пациентами контрольной группы (Таблица 51).



Таблица 51 – Нежелательные явления после первой дозы вакцины Гам-КОВИД-ВАК (Спутник V) [5]

НЯ	Группа ИВРЗ (n=157)	Контрольная группа (n=168)	p
Любое НЯ, n (%)	113 (72,0)	139 (82,7)	0,024
Любая местная реакция, n (%)	96 (61,1)	117 (69,6)	0,129
продолжительность >3 дней	18/96 (18,8)	10/117 (8,5)	0,040
Боль	89 (56,7)	112 (66,7)	0,068
Отёк	35 (22,3)	33 (19,6)	0,587
Гиперемия	30 (19,1)	32 (19,0)	1,000
Любая системная реакция, n (%)	92 (58,6)	105 (62,5)	0,497
продолжительность >3 дня	17/92 (18,5)	6/105 (5,7)	0,007
Лихорадка >38,0°C	33 (21,0)	39 (23,2)	0,689
Озноб	47 (29,9)	50 (35,7)	0,289
Утомляемость	78 (49,7)	90 (53,6)	0,506
Артралгии	47 (29,9)	42 (25,0)	0,323
Миалгии	54 (34,4)	60 (35,7)	0,817
Тошнота/рвота	13 (8,3)	6 (3,6)	0,097
Другие желудочно-кишечные расстройства	13 (8,3)	5 (3,0)	0,051
Головная боль	51 (32,5)	50 (29,8)	0,632
Аллергические реакции	4 (2,5)	2 (1,2)	0,435

Частота любых НЯ после введения второй дозы вакцины не различалась в основной и контрольной группах (Таблица 52). Отдельные НЯ регистрировали одинаково часто в двух группах (Таблица 52). Длительные (>3 дней) НЯ также выявляли одинаково часто в обеих группах (Таблица 52).

Таблица 52 – Нежелательные явления после второй дозы вакцины Гам-КОВИД-ВАК (Спутник V) [5]

НЯ	Группа ИВРЗ (n=131)	Контрольная группа (n=159)	p
Любое НЯ, n (%)	84 (64,1)	109 (68,6)	0,454
Любая местная реакция, n (%)	64 (48,9)	80 (50,3)	0,815
продолжительность >3 дней	6/64 (9,4)	4/80 (5,0)	0,340
Боль	62 (47,3)	73 (45,9)	0,814
Отёк	24 (18,3)	23 (14,5)	0,425
Гиперемия	21 (16,0)	24 (15,1)	0,871
Любая системная реакция, n (%)	67 (51,1)	84 (52,8)	0,814
продолжительность >3 дня	13/67 (19,4)	8/84 (9,5)	0,100
Лихорадка >38,0°С	27 (20,6)	35 (22,0)	0,886
Озноб	30 (22,9)	43 (27,0)	0,497
Утомляемость	57 (43,5)	71 (44,7)	0,906
Артралгии	31 (23,7)	33 (20,8)	0,572
Миалгии	32 (24,4)	32 (20,1)	0,396
Тошнота/рвота	4 (3,1)	5 (3,1)	1,000
Другие желудочно-кишечные расстройства	4 (3,1)	3 (1,9)	0,705
Головная боль	36 (27,5)	29 (18,2)	0,067
Аллергические реакции	1 (0,8)	3 (1,9)	0,629

У 10 опрошенных пациентов после введения вакцины отмечены аллергические реакции, частота их развития была одинаковой в основной и контрольной группах (Таблица 51, 52).

Интенсивность НЯ пациенты оценивали субъективно (Рисунок 31 и 31). Выраженную боль в месте инъекции пациенты с ИВРЗ несколько чаще отмечали после введения первого компонента вакцины (12,7%), чем после второго компонента (4,6%;  $p=0,023$ ). Другие выраженные местные и общие НЯ также чаще отмечали после введения первого компонента вакцины, несколько реже – после второго компонента вакцины, однако различия не достигали статистически значимого уровня.

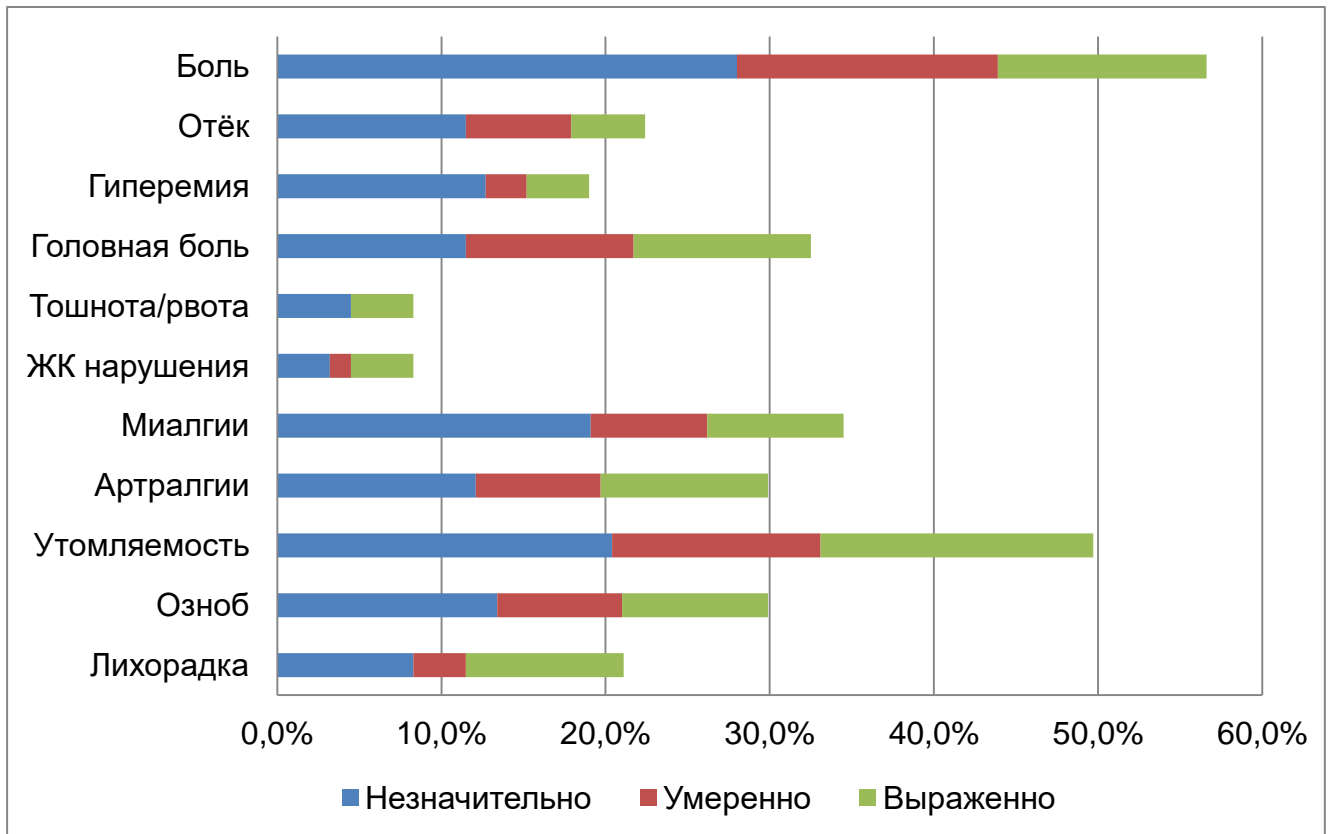


Рисунок 30 – Интенсивность местных и системных реакций у пациентов с ИВРЗ после введения первого компонента вакцины

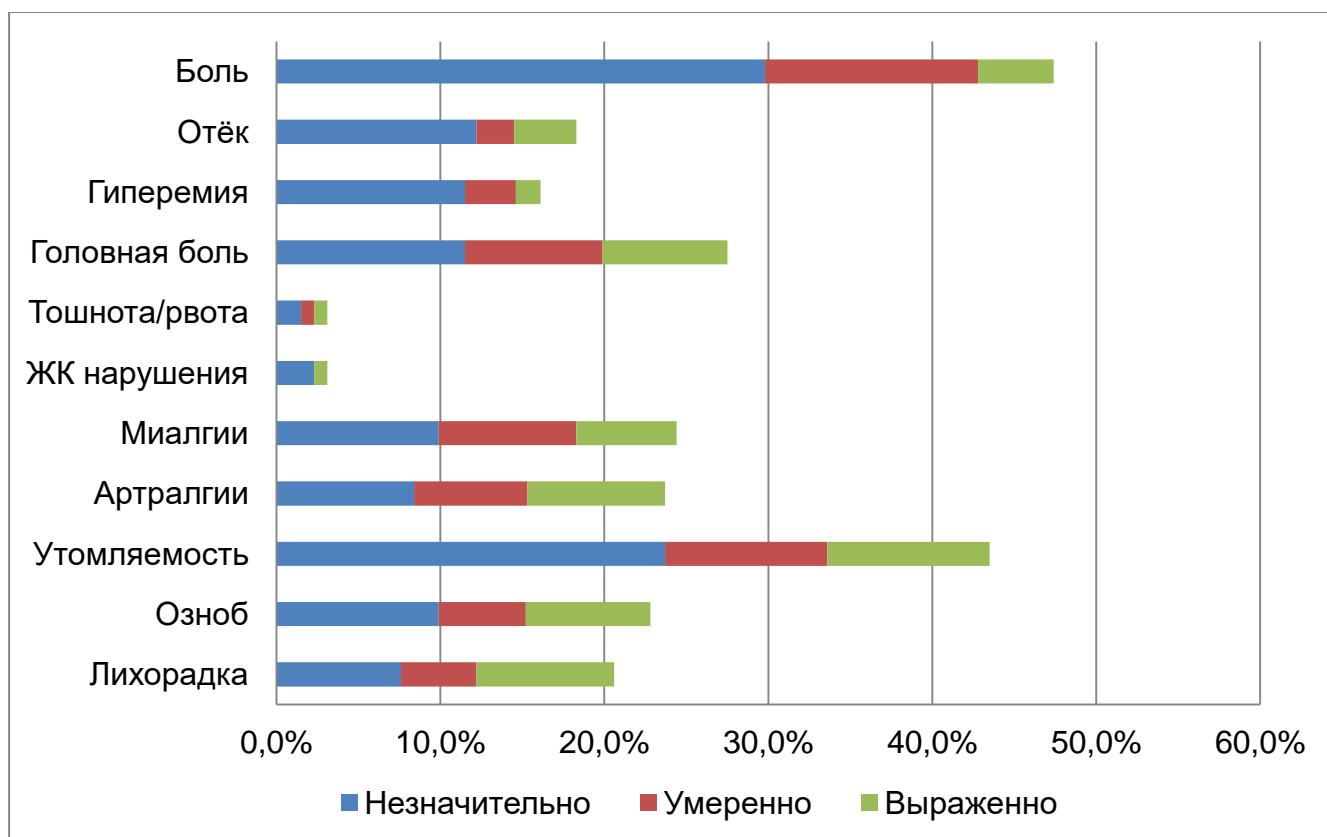


Рисунок 31 – Интенсивность местных и системных реакций у пациентов с ИВРЗ после введения второго компонента вакцины

**Течение ИВРЗ после вакцинации.** После вакцинации 25 пациентов (16,5%) с ИВРЗ отметили появление симптомов, связанных с обострением основного заболевания. Наиболее частыми симптомами, которые пациенты расценивали как ухудшение ИВРЗ, были артралгии и миалгии, а среди нозологических форм – ревматоидный артрит (40%) и анкилозирующий спондилит (16%). Среди пациентов, сообщивших об обострении ИВРЗ, на момент вакцинации 18 (72%) получали иммуносупрессивную терапию, в том числе 6 (24%) – комбинированную. Только 5 пациентам потребовалась модификация базисной терапии в связи с нарастанием симптомов основного заболевания. Еще у 8 пациентов симптомы купировались в результате короткого курса нестероидных противовоспалительных препаратов, а 13 пациентов не предоставили никакой дополнительной информации о своем основном заболевании.

*Случаи коронавирусной инфекции после вакцинации.* После вакцинации 12 пациентов сообщили о развитии COVID-19. В течение 3 недель после вакцинации первым компонентом заболевание отметили 2 пациента с ИВРЗ. После полного курса вакцинации коронавирусная инфекция зафиксирована у 6 (4,5%) пациентов основной группы и у 4 (2,5%) пациентов контрольной группы ( $p=0,355$ ). Большинство пациентов отмечали легкое течение SARS-Cov-2 инфекции без развития пневмонии либо с небольшим объемом вовлечения легких (менее 25%). Тяжелое течение COVID-19 с распространенным вовлечением легких (КТ-3) и развитием ОРДС зарегистрировано только у 1 пациента с ревматоидным артритом, что потребовало введения тоцилизумаба в суммарной дозе 1200 мг.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достаточно хорошей переносимости вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с ИВРЗ, сопоставимой с таковой у здоровых людей контрольной группы сходного пола и возраста. Необходимо отметить, что у большинства пациентов нежелательные реакции сохранялись не более 3 дней, а аллергические реакции зарегистрированы только у 3% пациентов. Ухудшение симптомов ИВРЗ после введения вакцины у некоторых пациентов, вероятно, не было связано с истинным обострением основного заболевания, поскольку у трети пациентов неспецифические симптомы купировались после короткого курса НПВС. Таким образом, наличие у пациентов ИВРЗ не должно являться противопоказанием к применению вакцины Спутник-V для профилактики коронавирусной инфекции.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проспективного исследования по анализу факторов неблагоприятного прогноза у 1479 пациентов отдельного Госпиталя для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяют проанализировать клинический профиль пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, нуждающихся в стационарном лечении. Большинство госпитализированных в реанимационные отделения пациентов были в возрасте старше 40 лет (95,3%), а 50,4% – старше 70 лет. У половины пациентов отмечали до 50% поражения легких по данным КТ. Четверть пациентов получали оксигенотерапию, а каждому десятому пациенту нормальную оксигенацию крови удавалось поддерживать только с помощью ИВЛ. Каждый пятый пациент старше 80 лет был переведен в ОРИТ в связи с нарастанием дыхательной недостаточности.

Подобное распределение отмечено и при анализе пациентов ФДРКЦ на базе Сеченовского Университета [7]. Более половины реанимационных пациентов с ДН вследствие коронавирусной инфекции госпитализированы в лечебные учреждения города Москва и Московской области, около 40% больных находились в стационарах 58 регионов РФ. Подобно другим московским стационарам [14], среди пациентов ФДРКЦ, госпитализированных в ОРИТ большинству (80,5%) потребовалась ИВЛ, особенно с признаками септического шока. Как и в отдельном инфекционном Госпитале большинство пациентов российских отделений ОРИТ (92,3%) были старше 40 лет, а более половины – старше 60 лет. Развитие острой дыхательной недостаточности отмечалось, хотя и достаточно редко, и у более молодых пациентов, в том числе в возрасте до 30 лет.

Практически у всех пациентов отдельного Госпиталя (87%) и пациентов российских отделений ОРИТ (75,7%) имелось по крайней мере одно сопутствующее заболевание, а у трети пациентов отмечали – три и более. Спектр сопутствующих заболеваний был сходный в изученных выборках пациентов. Основными сопутствующими заболеваниями были ССЗ (63,7-72,8%), прежде всего АГ (58,7-69,8%) и ИБС (15,3-19,9%), а также СД 2 типа (21,3-26,2%) и

ожирение (25,5-40,8%). Как и в общей популяции, частота перечисленных заболеваний, кроме ожирения, значимо увеличивалась с возрастом. Напротив, доля пациентов с избыточной массой тела снижалась после 70 лет и была сопоставимой с подгруппой более молодых пациентов. Ожирение было наиболее распространенным сопутствующим заболеванием в когорте пациентов до 60 лет.

Распространенность ССЗ и факторов риска их развития в России изучена за период с 2012 по 2013 гг. в многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) на крупной выборке, включившей 18305 взрослых людей в возрасте от 25 до 64 лет [20]. В данном исследовании распространенность АГ в возрастных группах от 45 до 54 лет и от 55 до 64 лет составила 43,0% и 57,4%, соответственно, а распространенность ожирения – 37,8% и 46,9%. Таким образом, частота этих двух заболеваний в общей популяции была примерно сопоставима с таковой в исследуемых нами когортах. В это же время распространенность СД 2 типа в таких же возрастных подгруппах в исследовании ЭССЕ-РФ была в несколько раз ниже, чем в нашем исследовании, составив 5,5% и 10,3%, соответственно. Учитывая сопоставимую распространенность АГ и ожирения в общей популяции и в нашем исследовании и, наоборот, в 2 раза более высокую распространенность СД 2 типа в нашей когорте больных, можно предположить, что СД 2 типа в отличие от АГ и ожирения оказывает существенное влияние на более тяжелое течение SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонии, но при этом необходимо заметить, что у четверти обследованных нами пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением SARS-CoV-2 инфекции ССЗ, СД 2 типа и ожирение отсутствовали.

Частота других хронических заболеваний в исследуемых нами выборках была относительно низкой, при этом хронические заболевания легких несколько чаще выявляли в нерезанимационной когорте больных (13,7%), чем в когорте реанимационных больных (7,2%). Фактически частота бронхиальной астмы и ХОБЛ в исследуемых нами выборках с SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонией оказалась ниже, чем в популяции [69]. Остаются противоречивыми

данные о влиянии хронических заболеваний легких на тяжесть течения COVID-19. Li и соавт. выдвинули гипотезу, что Th2 иммунный ответ у пациентов с бронхиальной астмой может нивелировать системный воспалительный ответ, вызванный SARS-CoV-2, учитывая низкую распространенность этого заболевания (0,9%) среди изучаемой выборки пациентов с COVID-19 [140]. В это же время по данным американской работы частота хронических заболеваний легких была достаточно высокой и составила 21,3% среди более чем 35 тыс. госпитализированных пациентов с COVID-19 и только 9,9% среди 29 тыс. амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией [196], что косвенно может быть свидетельством более тяжелого течения COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями легких. В ряде других работ также сообщено о негативном влиянии хронических заболеваний легких на прогноз пациентов с COVID-19 [78, 92]. Тем не менее, результаты нашего исследования не подтвердили, что бронхиальная астма и ХОБЛ ассоциируются с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 в российских когортах пациентов [48].

Высказана гипотеза, что ингаляционные ГКС, применяемые для лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ, предотвращают тяжелое течение COVID-19 [102]. Возможность купирования «цитокинового шторма», лежащего в основе развития ОРДС при SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонии, в результате применения ингаляционных ГКС представляется сомнительной, хотя в работе Peters и соавт. продемонстрирована более низкая экспрессия генов ACE2 и TMPRSS2, которые участвуют в патогенезе SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонии, в мокроте больных бронхиальной астмой в результате лечения данными препаратами [177]. В данном исследовании экспрессия генов ACE2 и TMPRSS2 была сходной в группе пациентов с бронхиальной астмой и в группе здоровых добровольцев. При этом среди больных бронхиальной астмой экспрессия генов оказалась выше у пациентов мужского пола, у афроамериканцев и у пациентов с СД 2 типа. Учитывая результаты Peters и соавт., достаточно высокая доля афроамериканцев (22%) в американском исследовании [196] могла частично объяснить высокую частоту бронхиальной астмы среди госпитализированных пациентов с COVID-19.



Однако по результатам рандомизированных клинических исследований применение ингаляционных ГКС не сопровождалось улучшением исходов COVID-19 [39, 112].

За 2020 год в России зафиксирован прирост смертности от всех причин на 17% по отношению к среднему значению за 2017-2019 гг., при этом среди причин смерти COVID-19 зарегистрирован только в трети случаев [10]. Важное положение в структуре смертности пациентов с COVID-19 по-прежнему занимают ССЗ, которые могут декомпенсироваться при этом инфекционном заболевании.

В нашем исследовании летальность среди пациентов отдельного инфекционного Госпиталя составила 9,3%. В течение первых 14 дней после госпитализации в инфекционный стационар умерли 4,6% больных, а в течение 28 дней – 8,1%. Летальность была значительно выше среди больных с ОРДС, госпитализированных в ОРИТ медицинских организаций Российской Федерации, где составила 65,0% [8, 9]. ОРДС был указан как причина смерти у 93,9% пациентов, проконсультированных в ФДРКЦ. Летальность в российских отделениях ОРИТ зависела от уровня потребности в респираторной поддержке. Она была сравнительно низкой у пациентов, получавших только оксигенотерапию (10,0%), и существенно увеличивалась при прогрессировании ОРДС, достигая 76,4% у пациентов, имеющих показания к инициации ИВЛ. Самые высокие показатели летальности зафиксированы у пациентов с септическим шоком (86,2%), который характеризовался развитием полиорганной недостаточности и потребностью в вазопрессорной поддержке. Важно подчеркнуть, что причинами сепсиса и септического шока у пациентов с тяжелым течением COVID-19 является присоединение вторичной бактериальной инфекции и активность самой вирусной инфекции [135]. Это подтверждается отрицательными результатами посевов крови и отделяемого из нижних дыхательных путей у подавляющего большинства пациентов с сепсисом, развившимся вследствие COVID-19 [249].

Пожилой возраст является одним из наиболее важных неблагоприятных прогностических факторов у пациентов с COVID-19 [217, 237], на что указывают

и полученные нами данные. В нашем исследовании летальность пациентов отдельного инфекционного Госпиталя моложе 60 лет составила 2,7%, в возрасте от 61 до 71 года – 7,4%, от 72 до 79 лет – 8,5%, старше 80 лет – 19,6%. В возрасте старше 60 лет риск смерти был в 2,1 раза выше (95% ДИ 1,1-4,4), чем в более молодом возрасте. Подобные данные получены и другими авторами [93, 237]. В международном европейском исследовании, включившем 639 больных COVID-19 тяжелого течения, медиана возраста госпитализированных в ОРИТ больных составила 63 года, а 88% больных были старше 40 лет, что сопоставимо с нашими данными [221].

Мужской пол является еще одним из важных факторов, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом пациентов с COVID-19. В крупном исследовании, включавшему 38 стран, показано увеличение в 1,7 раза летальности мужчин с COVID-19 по сравнению с летальностью женщин [199]. Гендерные различия в показателях летальности объясняют различиями активности иммунной системы, коагулогических показателей, частоты ССЗ, эффектами половых гормонов у женщин и мужчин [30]. По-видимому, возрастное снижение уровня тестостерона у мужчин, приводящее к его дефициту, влечет за собой повышенный риск дебюта аутоиммунных заболеваний и активацию провоспалительных механизмов, и наоборот, эстрогены характеризуются противовоспалительной активностью, поэтому могут замедлять прогрессирование COVID-19 ассоциированной пневмонии у женщин [42]. Мы не обнаружили влияния пола на летальность среди пациентов отдельного Госпиталя. Однако гендерные и возрастные различия в показателях летальности были отмечены нами у больных отделений ОРИТ с тяжелым течением COVID-19. В подгруппе реанимационных пациентов старше 50 лет летальность была значимо выше у лиц мужского пола, чем у женского, однако среди пациентов моложе 50 лет летальность была сопоставима у мужчин и женщин [162].

Различные коморбидные состояния также относят к значимым факторам риска летального исхода у пациентов с COVID-19. К наиболее важным из них относят наблюдаемые у большинства больных SARS-CoV-2 пневмонией тяжелого

течения заболевания сердечно-сосудистой системы. В крупном исследовании, включившем 5808 амбулаторных и госпитализированных пациентов с COVID-19 из России и стран СНГ, продемонстрировано наиболее значимое негативное влияние на прогноз таких сопутствующих заболеваний как АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность и СД 2 типа [3]. Мы сравнили факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами, в группах пациентов нереанимационного госпиталя и пациентов российских отделений ОРИТ. По результатам многофакторного регрессионного анализа с поправкой на возраст СД 2 типа ассоциировался с летальным исходом в обеих выборках. У пациентов нереанимационного госпиталя значимая ассоциация с летальным исходом была подтверждена также для злокачественных гематологических заболеваний. А ССЗ ассоциировались с летальным исходом в однофакторных регрессионных моделях, но становились незначимы при внесении в модель поправки на возраст. Напротив, среди пациентов российских отделений ОРИТ значимыми факторами, ассоциированными с летальным исходом были ССЗ (в первую очередь ИБС и ФП) и ожирение, в том числе после коррекции на возраст и пол. При этом другие заболевания, кроме вышеназванного СД 2 типа, не оказывали влияния на прогноз. Необходимо отметить, что в обеих выборках при увеличении количества рассматриваемых сопутствующих заболеваний прогрессивно увеличивался риск развития летального исхода, достигая максимума у пациентов с тремя и более коморбидностями.

Как и в целом по России в исследуемых нами выборках пациентов с COVID-19 наиболее распространенным сопутствующим заболеванием у людей сопоставимого возраста и пола была АГ [20]. Артериальная гипертензия значительно чаще наблюдалась в группе умерших пациентов, чем в группе выживших. Однако в противоположность другим авторам [11, 142, 240], мы не обнаружили значимых ассоциаций АГ с неблагоприятными событиями у пациентов как нереанимационного госпиталя, так и российских отделений ОРИТ. По нашим данным наличие у пациента ИБС достоверно ассоциировалось с повышением риска летального исхода у пациентов отделений ОРИТ. Ассоциация

между ССЗ и риском развития SARS-CoV-2 инфекции или более тяжелым течением этого заболевания может быть опосредована ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, поскольку ангиотензинпревращающий фермент 2 служит рецептором SARS-CoV-2 на поверхности альвеолоцитов и клеток других тканей [181]. Однако в клинической практике отсутствуют убедительные доказательства положительного эффекта ингибиторов АПФ на летальность пациентов с COVID-19 [11, 12]. Вместе с тем оснований для прекращения терапии блокаторами РААС нет [36].

Частота “активных” онкологических заболеваний (операция или химиотерапия в предыдущие 3 месяца либо отсутствие лечения), а также частота злокачественных заболеваний системы крови в нашем исследовании была низкой – 6,1% и 2,8% в нереанимационном госпитале и 4,2% и 1,9% в отделениях ОРИТ, соответственно [159]. Нельзя исключать, что пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями могли соблюдать более строгие изоляционные меры для избегания контактов с потенциально инфицированными людьми. Тем не менее, как и у других авторов [196, 223], мы подтвердили значимое негативное влияние гематологических злокачественных заболеваний на прогноз пациентов нереанимационного госпиталя. Пациенты с активными злокачественными заболеваниями относятся к группе риска тяжелого течения COVID-19 из-за угнетенного иммунитета на фоне противоопухолевой терапии и агрессивного характера основного заболевания [31].

Пациенты с ревматологическими аутоиммунными заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию, теоретически могут составлять еще одну группу, предрасположенную к более тяжелому течению SARS-CoV-2 инфекции. На примере гриппа продемонстрировано более тяжелое течение этой инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [158]. В нашей выборке пациентов частота аутоиммунных заболеваний была низкой как в нереанимационной (4,1%), так и реанимационной (1,2%) когортах и соответствовала их распространенности в общей популяции (1-2%). Кроме того, большинство обследованных больных помимо ревматологических заболеваний

имело и другие сопутствующие заболевания, в первую очередь, ССЗ, что безусловно способствовало более тяжелому течению SARS-CoV-2 инфекции.

Действие разнообразных препаратов, применяемых для лечения ревматологических заболеваний, связано с подавлением системной воспалительной активности и блокирования провоспалительных цитокинов. В связи с этим выдвинута гипотеза, что данные препараты, к которым относится гидроксихлорохин/хлорохин, ингибиторы ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), ингибиторы JAK-киназ (барицитиниб, тофацитиниб), могут предотвратить и развитие «цитокинового шторма», а как следствие ОРДС у пациентов с SARS-CoV-2 ассоциированной пневмонией [149]. Изучение влияния сопутствующей противоревматической терапии на исходы у пациентов с COVID-19 не входило в задачи диссертационной работы. Хотя к настоящему времени накоплены данные об эффективности применения ингибиторов ИЛ-1 [75], ФНО [128], компонентов комплемента [46], в качестве патогенетической терапии COVID-19, а наибольшая эффективность продемонстрирована в отношении ингибиторов ИЛ-6 [152, 204] и ингибиторов янус-киназ [100, 121]. Накапливающиеся данные в отношении других препаратов, в частности гидроксихлорохина, вызывают сомнения в их эффективности при COVID-19 [163].

В результате проведения многоцентрового контролируемого исследования TOFA-COV-2 получен первый в России опыт применения тофацитиниба у госпитализированных в нерезанимационные отделения пациентов с COVID-19 средней степени тяжести [19]. Мы не обнаружили уменьшения риска развития комбинированной конечной точки, включающей летальный исход и/или перевод на ИВЛ, в результате добавления тофацитиниба к стандартному протоколу терапии. У большинства включенных в исследование пациентов имелись признаки высокой инфекционно-воспалительной активности COVID-19, такие как персистирующая фебрильная лихорадка и/или высокий уровень СРБ. По данным многофакторной модели Кокса как в группе пациентов, нуждавшихся в кислородотерапии, так и в группе пациентов с нормальной сатурацией кислорода

на момент включения в исследование не было отмечено улучшения в течении COVID-19.

Однако при сравнительном анализе пациентов, нуждавшихся в кислородотерапии и пациентов с нормальной сатурацией кислорода отмечено, что применение тофацитиниба недостоверно ассоциировалось со снижением риска развития неблагоприятных исходов COVID-19, по сравнению со стандартным лечением. Частота перевода на ИВЛ или летального исхода была несколько ниже в группе тофацитиниба, чем в контрольной группе, как среди пациентов, нуждавшихся в кислородотерапии на момент включения в исследование – 12,5% и 14,1% соответственно, так и среди пациентов с нормальной сатурацией – 1,7% и 4,4%, соответственно, хотя различия не достигали статистически значимого уровня. Однако выявленные преимущества в группе тофацитиниба могут быть обусловлены применением ГКС, частота использования которых в этой группе была в два-три раза выше, чем в группе со стандартным лечением. Снижение смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19 в результате применения дексаметазона было продемонстрировано и в исследовании RECOVERY [111]. Учитывая фармакологическое действие, ГКС в целом, они могут оказывать положительный эффект на выраженность воспалительного ответа при COVID-19, тем самым уменьшая риск развития неблагоприятных исходов.

В исследовании АСТТ-2 изучали эффективность комбинированного применения барицитиниба и ремдесивира [121]. Продemonстрировано, что комбинированная терапия данными препаратами позволяет уменьшить время до полного выздоровления на 1 сутки, а также способствует более выраженному улучшению клинического статуса. В задачи нашего исследования не входила оценка таких параметров, учитывая их субъективность. Еще более сложной задачей является объективная оценка времени до выздоровления в группе пациентов с нормальной сатурацией кислорода. В связи с этим, мы использовали твердые конечные точки, такие как смерть от любых причин во время госпитализации или инициация ИВЛ. По нашему мнению предупреждение

развития этих исходов представляет наиболее важную задачу, чем сравнительно небольшое уменьшение срока до полного выздоровления или более быстрое улучшение общего состояния пациентов.

В исследовании АСТТ-2 по протоколу было запрещено применение ГКС для лечения COVID-19, хотя при наличии стандартных показаний к их применению, таких как септический шок и ОРДС, лечение ГКС было допустимым [121]. В этой работе дексаметазон применяли только у 6,0% пациентов основной группы. Напротив, в исследовании RECOVERY системные ГКС использовали у 82% пациентов из группы тоцилизумаба. В результате применения тоцилизумаба вместе с ГКС отмечено снижение общей смертности на 21% по сравнению с пациентами, которые не получали ГКС [38]. Эти данные, по-видимому, свидетельствуют о необходимости рассмотрения терапии тоцилизумабом у пациентов с COVID-19 и, возможно, и остальных иммуносупрессивных препаратов как дополнения к лечению ГКС, особенно в случаях недостаточного эффекта от начальной противовоспалительной терапии или тяжелого прогрессирующего течения заболевания. В нашей работе треть пациентов получали внутривенные инфузии дексаметазона. Важно отметить, что набор пациентов в исследование TOFA-COV-2 проводили в первую волну пандемии COVID-19, когда эффективность ГКС при данном инфекционном заболевании вызывала сомнение. Отдельно мы проанализировали выборку пациентов, получавших внутривенные инфузии дексаметазона. В этой выборке среди пациентов со сниженной сатурацией кислорода зафиксировано двукратное снижение частоты комбинированной конечной точки в случае применения тофацитиниба (12,9%), по сравнению с контрольной группой (28,2%). В группе тофацитиниба по сравнению с группой контроля были ниже и частота перевода на ИВЛ, и общая летальность, однако различия между этими группами были статистически не значимы, что могло быть связано с ограниченным количеством пациентов, включенных в исследование. Среди пациентов, получавших дексаметазон, в группе с нормальной сатурацией кислорода частота первичных и вторичных конечных точек была низкой и не зависела от приема тофацитиниба.

Во всех исследуемых подгруппах пациентов с COVID-19 отмечена хорошая переносимость терапии тофацитинибом. Препарат отменен только у 5,4% пациентов.

Безусловно, наше исследование по оценке эффективности и безопасности тофацитиниба имеет ряд ограничений. Исследование нерандомизированное, а набор пациентов контрольной группы осуществлялся ретроспективно на основании медицинской документации по клиническим и демографическим показателям. Кроме того, в группах тофацитиниба объем вовлечения легочной ткани по данным КТ был несколько ниже, а частота использования ГКС, напротив, выше, чем в контрольных группах. Также, учитывая низкую частоту исходов, в особенности у пациентов с нормальной сатурацией, статистические возможности нашего исследования были ограничены.

Таким образом, лечение тофацитинибом характеризовалось благоприятным профилем безопасности, однако в сравнении со стандартной терапией, включавшей в том числе ГКС, не влияло на риск наступления комбинированной конечной точки (смерть или инициация ИВЛ) у госпитализированных пациентов с COVID-19 как в группе пациентов с нормальной, так и со сниженной сатурацией кислорода. Частота первичной и вторичных конечных точек была ниже у пациентов группы тофацитиниба, особенно дополнительно получавших ГКС, чем в контрольной группе, однако все различия были статистически не значимы. По-видимому, следует избегать рутинного назначения ингибиторов янус-киназ пациентам с COVID-19-ассоциированной пневмонией, уже имеющим показания для госпитализации в стационар, а, значит, нуждающимся в более активной тактике лечения, прежде всего с применением противовоспалительных препаратов [224].

Учитывая высокую заболеваемость и частоту тяжелых осложнений COVID-19, наиболее эффективной мерой профилактики стала вакцинация, которая не только снижает риск заражения вирусом, но и в случае заражения оказывает благоприятное влияние на течение COVID-19 [148, 206]. В американском исследовании 142 из 1197 (11,9%) пациентов, госпитализированных с SARS-CoV-



2 инфекцией, до этого получили мРНК вакцину против вируса. Авторы продемонстрировали снижение риска инициации ИВЛ и развития летального исхода в два раза в группе вакцинированных пациентов (12,0%), по сравнению с группой невакцинированных (24,7%) [209]. В другой публикации из 7305 госпитализированных в связи с потребностью в кислородной поддержке взрослых пациентов с COVID-19 20% пациентов предварительно получили полный курс вакцинации [168]. Летальность в группе пациентов, получивших полный курс вакцины, была достоверно ниже (9,0%), чем в группе невакцинированных пациентов (16,3%), сопоставимых по демографическим и клиническим показателям ( $p < 0,0001$ ).

Развитие COVID-19 у вакцинированных пациентов, по-видимому, обусловлено формированием неполноценного иммунного ответа на введенную вакцину у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию, например, ритуксимаб, или же постепенным угасанием защитного иммунитета [144]. В задачи диссертации не входило получение информации об иммуногенности вакцины Гам-КОВИД-Вак. Однако в экспериментальных исследованиях продемонстрирована положительная корреляция между титром нейтрализующих антител в течение первых месяцев после курса вакцинации и эффективностью вакцины [80, 124]. Кроме того, в проспективном исследовании по изучению динамики титра антител в течение 6 месяцев после двух введений мРНК-вакцины у 4868 пациентов показано постепенное снижение титра антител, которое было наиболее выражено у лиц старше 65 лет и пациентов с иммуносупрессией [134]. Наиболее выраженное угасание поствакцинального иммунитета было зафиксировано у пациентов, получавших ритуксимаб, абатацепт, микофенолата мофетил и высокие дозы ГКС [86]. В отношении вакцины Гам-КОВИД-Вак также показана более низкая летальность среди вакцинированных пациентов в сравнении с невакцинированными, при этом у большинства вакцинированных пациентов, которым требуется госпитализация по поводу COVID-19, определяют высокие титры нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену спайкового белка SARS-CoV-2 [21]. Как и после других вакцин титр

нейтрализующих антител, вырабатываемых после введения вакцины Гам-КОВИД-Вак, с течением времени постепенно снижается [63, 197]. Таким образом, представленные данные могут указывать на то, что образование нейтрализующих антител в высоких титрах после введение вакцины не гарантирует полного исключения заражения COVID-19 и необходимости в госпитализации пациентов, а подчеркивает необходимость вакцинации не столько для профилактики SARS-CoV-2 инфекции, сколько для снижения риска тяжелых осложнений COVID-19.

Более быстрое угасание иммунитета против COVID-19 и тяжелое течение коронавирусной инфекции у пациентов с иммуносупрессией [91, 134] свидетельствует о важности приоритетной вакцинации в этой группе [225]. В России уровень принятия вакцины достаточно низкий. Основные опасения людей по поводу вакцины связаны с ожиданием побочных эффектов (40%), неэффективностью вакцины (30%) и верой в «теорию заговоров» (24%) [202]. Хотя по мировым данным получено достаточное количество доказательств в пользу безопасности применения различных видов вакцин в том числе у пациентов с ИВРЗ [239]. В рекомендациях Ассоциации ревматологов России также делается акцент на необходимость вакцинации против COVID-19 у пациентов с ИВРЗ [23].

Мы провели первое систематизированное исследование по оценке переносимости вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с ИВРЗ [5]. По нашим результатам частота местных и общих побочных реакций у пациентов с ИВРЗ не превышает таковую у пациентов группы контроля без ИВРЗ. Обнаруженная нами структура и выраженность побочных реакций сопоставима с ранее опубликованными данным. В группе пациентов с ИВРЗ была несколько выше частота длительных (>3 дней) местных и общих нежелательных явлений после введения первой дозы вакцины. Однако, учитывая разные сроки от вакцинации до участия в анкетировании, этот результат необходимо интерпретировать с осторожностью, в связи с возможностью систематических ошибок [58].

В нескольких наблюдательных исследованиях среди пациентов с ИВРЗ продемонстрированы эффективность и удовлетворительный профиль

безопасности мРНК-вакцины против COVID-19 [51, 103, 132, 133, 245], однако недостаточно сведений о безопасности аденовирусных векторных вакцин в данной популяции. В исследовании, изучавшем переносимость аденовирусной векторной вакцины ChAdOx1 (AstraZeneca) и вакцины BBV152 (Bharat Biotech) на основе инактивированного SARS-CoV-2 у 724 пациентов с ревматологическими заболеваниями, хотя и были зарегистрированы нежелательные реакции у 60% больных, но при этом их частота была сопоставимой в основной (больных с аутоиммунными ревматологическими заболеваниями) и контрольной (больные с патологией опорно-двигательного аппарата другой природы) группах [67]. У четырех пациентов наблюдали признаки обострения артрита, купированные в течение 5 дней. Ни у кого не отмечено тяжелых побочных реакций, а также не зафиксировано случаев госпитализации в связи с ними.

По нашим результатам 25 (16,5%) из 157 пациентов с ИВРЗ отмечали усиление симптомов основного ревматологического заболевания после введения вакцины. Однако из этого затруднительно сделать вывод о повышенном риске обострений ИВРЗ после введения вакцины Гам-КОВИД-Вак. Необходимо подчеркнуть, что многие побочные реакции вакцины являются неспецифическими синдромами, наблюдаемыми при различных заболеваниях. Например, такие синдромы, как лихорадка, артралгии, миалгии, в связи с чем пациенты могли их ошибочно расценить как признаки обострения основного ревматологического заболевания. В пользу этого предположения указывает факт, что у части пациентов для купирования симптомов было достаточно короткого курса НПВП без усиления иммуносупрессивной терапии. Более того, среди вакцинированных пациентов мы не зарегистрировали подтвержденных случаев нарастания активности АНЦА-ассоциированного васкулита, с повреждением внутренних органов, в первую очередь почек или легких.

В целом по мировым данным прямая связь обострения ревматологического заболевания с фактом вакцинации также не подтверждается [182]. Частоту обострений ревматологических заболеваний после получения мРНК-вакцин проанализировали в крупном многоцентровом наблюдательном исследовании,

включившем 654 больных [51]. Обострение основного заболевания зафиксировали у 113 (17,0%) пациентов, из них у 26 (23,0%) – только после первой дозы, 48 (42,5%) – только после второй дозы, у 37 (32,7%) – после обеих доз. Varbhaiya и соавт. зарегистрировали 2 летальных исхода после введения второго компонента вакцины. Один больной АНЦА-ассоциированным васкулитом был в стадии ремиссии и получал поддерживающую терапию только низкими дозами преднизолона без других иммуносупрессантов. Через три недели после завершения полного курса вакцинации у этого пациента отмечено развитие фульминантного геморрагического кожного васкулита с быстрым летальным исходом. Второй больной псориатическим артритом и несколькими коморбидностями, включая СД 2 типа и ИБС, умер от инфаркта миокарда через 2 месяца после завершения полного курса вакцинации. Авторы не установили причинную связь между этими случаями летального исхода и фактом вакцинации. В работе Haslak и соавт. изучали частоту обострений у детей с ревматологическими заболеваниями в течение 1 года после введения мРНК-вакцины Pfizer-BioNtech [103]. У 27 из 223 пациентов зарегистрировано обострение основного заболевания, из которых у 15 пациентов с периодической болезнью зафиксированы типичные для этого заболевания приступы лихорадки, у 10 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом отмечали поражение ранее не вовлеченных суставов, у одного пациента с системной красной волчанкой зарегистрированы кожные проявления и еще у одного пациента с системной красной волчанкой наблюдали вовлечение системы крови (цитопения по 2 клеточным росткам).

В нашем исследовании частота развития SARS-CoV-2 инфекции после введения вакцины была низкой в обеих группах – как у пациентов с ИВРЗ, так и в контроле. Однако дизайн и задачи диссертационной работы не предполагали оценку эффективности вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с ИВРЗ. По мировым данным доля вакцинированных пациентов среди больных с аутоиммунными ревматологическими заболеваниями, перенесших COVID-19, была менее 1% [133]. Зарегистрированные в нашем исследовании случаи COVID-

19 после вакцинации не позволяют судить об эффективности вакцинации, учитывая короткий срок до заполнения опросника. Однако в настоящее время наиболее актуальным становится оценка влияния вакцины на течение SARS-CoV-2 инфекции, а не на заболеваемость.

Ограничениями нашего исследования по оценке переносимости вакцины являются относительно небольшой размер выборки пациентов и ретроспективный сбор информации с помощью анонимной анкеты, заполняемой самими пациентами, без обращения к оригинальной медицинской документации. С другой стороны, сильной стороной исследования является наличие сопоставимой по большинству признаков группы контроля. Это делает возможным рассмотрение работы в качестве успешного пилотного проекта, выводы которого могут использоваться для принятия решений в клинической практике и для организации последующих исследований в этом направлении. Следует принять во внимание, что короткий период наблюдения и относительно небольшой размер выборки ограничивают интерпретацию выводов и многих других работ по изучению эффективности вакцинации.

Таким образом, мы получили данные об удовлетворительной переносимости векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с ИВРЗ, сопоставимой с таковой у сходной по полу и возрасту группы контроля. Появление симптомов, напоминающих обострение основного заболевания, после введения вакцины у некоторых пациентов, по-видимому, не всегда было связано с обострением ИВРЗ и не может быть основанием для воздержания от вакцинации с учетом риска развития тяжелых осложнений SARS-CoV-2 инфекции у пациентов с ИВРЗ, особенно получающих иммуносупрессивные препараты, в том числе ГКС в средних или высоких дозах или ритуксимаб.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование охватило достаточно большое число случаев COVID-19 ассоциированной пневмонии от средне тяжелой до крайне тяжелой форм, зарегистрированных в первые две волны пандемии. Это позволило охарактеризовать профиль пациентов, поступающих в стационар, а также пациентов с ОРДС, нуждающихся в интенсивной терапии.

Профиль пациентов нереанимационных отделений Госпиталя для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, характеризовался преобладанием больных пожилого и старческого возраста (медиана – 71 год) с распространенной вирусной пневмонией (50% и более площади легких у 71% пациентов), нуждающихся в респираторной поддержке, с признаками высокой инфекционно-воспалительной активности заболевания на момент поступления, а также высокой частотой коморбидных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, сахарного диабета и ожирения. Дополнительным отягощающим фактором было наличие у каждого десятого больного активных злокачественных новообразований. Продемонстрирована независимость летальности от пола, при этом отмечено значительное увеличение этого показателя с возрастом пациентов.

Выявлены важнейшие предикторы летального исхода у больных с COVID-19 ассоциированной пневмонией, к которым относится более старший возраст, степень поражения легких по КТ на момент поступления, более высокий уровень СРБ, тромбоцитов, Д-димера и креатинина и более низкий уровень лимфоцитов на момент поступления, а также наличие сопутствующих заболеваний, в первую очередь ФП, СД 2 типа и опухолевых заболеваний системы крови. Подтверждена важная роль мониторинга во время госпитализации уровня ЛДГ, ферритина и ИЛ-6 как предикторов неблагоприятного прогноза.

Проведено нерандомизированное контролируемое исследование TOFA-COV-2, не продемонстрировавшее эффективности использования тофацитиниба для уменьшения риска летального исхода или инициации ИВЛ у пациентов с COVID-19 средне-тяжелого течения независимо от наличия или отсутствия

дыхательной недостаточности. Тем не менее, терапия тофацитинибом характеризовалась благоприятным профилем безопасности. Показано, что у пациентов, получавших тофацитиниб совместно с ГКС, частота неблагоприятных исходов была статистически незначимо ниже, чем в контрольной группе. На основании этого сделано заключение, что рутинное применение тофацитиниба у госпитализированных пациентов со средне тяжелым течением COVID-19 не целесообразно.

На основании протоколов телемедицинских консультаций проанализирована выборка пациентов с ОРДС, госпитализированных в реанимационные отделения лечебных учреждений Российской Федерации. Выявлено, что общая летальность значительно увеличивалась по мере повышения необходимости эскалации респираторной поддержки у больных с ОРДС и достигала максимума у пациентов с признаками септического шока. Благодаря консультациям ФДРКЦ на базе Сеченовского Университета был обеспечен своевременный дистанционный доступ к услугам квалифицированных врачей различных специальностей, в том числе анестезиологов-реаниматологов, пульмонологов, инфекционистов, кардиологов, гепатологов и нефрологов.

Показано, что структура факторов, ассоциированных с летальным исходом у пациентов реанимационных отделений России, сходна с таковой у пациентов отдельного Госпиталя. Риск смерти реанимационных больных с COVID-19 увеличивался с возрастом, ассоциировался с мужским полом, с сопутствующими заболеваниями (инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях в анамнезе, СД 2 типа и ожирение), а также с полиорганной недостаточностью, в частности ОПП, связанным с развитием септического шока.

В результате исследования обосновано применение вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с ИВРЗ, учитывая ее удовлетворительную переносимость, сопоставимую с таковой у здоровых людей контрольной группы сходного пола и возраста. У большинства пациентов НЯ были кратковременными, а аллергические реакции зарегистрированы только у 3% пациентов. Показано, что ухудшение симптомов после введения вакцины не во всех случаях отражает

истинное обострение ревматологического заболевания, поскольку лишь некоторым пациентам требовалась модификация базисной терапии, в остальных случаях неспецифические симптомы купировались после короткого курса НПВС.



## ВЫВОДЫ

1. На основании опыта оказания лечебно-диагностической помощи 1479 пациентам с новой коронавирусной инфекцией, поступившим в период апрель 2020 – март 2021 года в нерезанимационные отделения специализированного инфекционного госпиталя, особенностями COVID-19 являются пожилой и старческий возраст больных (медиана – 71 лет), высокая частота сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых (у 72,8 %), сахарного диабета (у 21,3%), ожирения (у 40,8%), и частое наличие распространенной вирусной пневмонии (более 50% площади легких у 71% пациентов), сопровождавшейся гипоксией.

2. Летальность у госпитализированных пациентов с COVID-19, составившая в среднем 9,3%, не зависит от пола, но увеличивается с возрастом (19,6% среди больных в возрасте старше 80 лет): у лиц старше 60 лет риск смерти в 2,1 раза выше (95% ДИ 1,1-4,4), чем у лиц более молодого возраста.

3. Среди сопутствующих заболеваний статистически значимое негативное влияние на выживаемость пациентов по данным многофакторной регрессионной модели оказывают сахарный диабет 2 типа (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1-2,7) и опухолевые заболевания системы крови (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,1-3,9); при этом наличие у пациента комбинации трех и более любых сопутствующих заболеваний сопровождается увеличением риска летального исхода в 4,2 раза (95% ДИ 1,7-10,4).

4. С повышенным риском смерти ассоциируются увеличение содержания С-реактивного белка (увеличение ОШ на 6% на каждые 10 мг/мл,  $p < 0,0001$ ) и креатинина (увеличение ОШ на 7% на каждые 10 мкмоль/л,  $p = 0,001$ ) на момент госпитализации, а также ферритина (увеличение ОШ на 10% на каждые 100 мкг/л,  $p = 0,006$ ), лактатдегидрогеназы (увеличение ОШ на 20% на каждые 100 ед/л,  $p < 0,0001$ ), интерлейкина-6 (увеличение ОШ на 1% на каждые 10 пг/мл,  $p = 0,002$ ) и глюкозы (увеличение ОШ на 13% на каждый 1 ммоль/л,  $p = 0,015$ ).

5. Терапия тофацитинибом у пациентов средней тяжести в дополнение к стандартному лечению характеризуется благоприятным профилем безопасности, но статистически значимо не влияет на риск наступления комбинированной конечной точки (смерть или перевод на ИВЛ) у госпитализированных пациентов с COVID-19 независимо от наличия или отсутствия гипоксии.

6. Среди 1522 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, госпитализированных в реанимационные отделения лечебных учреждений Российской Федерации, летальность составила 65,4%; она оценивается как относительно невысокая (10,1%) у пациентов, нуждавшихся в стандартной оксигенотерапии, но показатель смертности значительно увеличивается среди больных с потребностью в неинвазивной (36,8%) или искусственной (76,5%) вентиляции легких, и особенно высокой (86,2%) при наличии признаков септического шока.

7. Риск смерти реанимационных больных с COVID-19 увеличивается с возрастом – у мужчин старше 50 лет он был достоверно выше, чем у женщин; по данным многофакторной регрессионной модели Кокса с поправкой на пол и возраст к факторам риска смерти относятся также инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях в анамнезе (ОР 1,24, 95% ДИ 1,05-1,46,  $p=0,011$ ), сахарный диабет 2 типа (ОР 1,27, 95% ДИ 1,11-1,46,  $p=0,001$ ) и ожирение (ОР 1,28, 95% ДИ 1,11-1,48,  $p=0,001$ ).

8. Частота как местных, так и общих нежелательных явлений при применении вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник-V) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (78,3%) не превышает таковую у лиц без ревматических заболеваний (89,3%), при этом у большинства пациентов нежелательные явления сохраняются не более 3 дней, а аллергические реакции регистрируются только у 3% пациентов.

9. Организация Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реанимации на базе Сеченовского Университета, позволившая за два года проконсультировать 41896 больных с COVID-19 с потребностью госпитализации в реанимационные отделения российских лечебных учреждений,

обеспечила своевременный дистанционный доступ к услугам квалифицированных врачей различных специальностей, в том числе анестезиологов-реаниматологов, пульмонологов, инфекционистов, кардиологов, гепатологов и нефрологов и повысила качество оказания медицинской помощи на местах, что позволяет более широко использовать такую модель организации медицинской помощи в условиях пандемии на базе федеральных учреждений экспертного уровня.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо применять более активную тактику для предупреждения развития ОРДС у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Решение о госпитализации в стационар с определением показаний к активной антицитокиновой терапии необходимо принимать не позднее 11 суток от начала заболевания.

2. Госпитализировать в стационар необходимо всех пациентов старше 61 года, а также пациентов с сопутствующей патологией, в особенности с СД 2 типа, злокачественными гематологическими заболеваниями и с сочетанием у пациента 3 и более коморбидностей.

3. С целью выбора более активной тактики лечения пациента возможно использование прогностической шкалы, включающей в себя оценку следующих параметров: возраст, степень поражения легких по КТ на момент поступления, исходные уровни СРБ, лимфоцитов, тромбоцитов, Д-димера и креатинина, а также наличие ФП, СД 2 типа и опухолевых заболеваний системы крови. Чувствительность и специфичность данной модели составляют 73,8% и 70,1%, соответственно.

4. Нет достаточной доказательной базы для рутинного назначения пациентам с COVID-19-ассоциированной пневмонией ингибиторов янус-киназ.

5. Для профилактики коронавирусной инфекции рекомендовано проведение вакцинации (Спутник-V) всем группам пациентов, поскольку применение вакцины не сопровождается тяжелыми нежелательными явлениями, а эффективность в отношении профилактики тяжелых форм заболевания высокая.

6. Наличие у пациентов ИВРЗ не является противопоказанием к применению вакцины Спутник-V для профилактики коронавирусной инфекции. Однако после вакцинации пациентам с ИВРЗ показано динамическое наблюдение ревматолога, поскольку в отдельных случаях может потребоваться модификация базисной терапии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза

АСТ – аспаргиновая аминотрансфераза

ГКС – глюкокортикостероиды

Госпиталь – Госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией Сеченовского Университета

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИВРЗ – иммунные воспалительные ревматические заболевания

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НЯ – нежелательные явления

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПП – острое повреждение почек

ОР – отношение рисков

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФДРКЦ – Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реаниматологии для взрослых пациентов COVID-19

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Организующаяся пневмония как легочное проявление постковидного синдрома: особенности диагностики и лечения. / Л.А. Акулкина, А.А. Щепалина, М.Ю. Бровко [и др.] // Терапевтический архив. - 2022. - Т. 94. - № 4. - С. 497–502.
2. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19./В.Н. Антонов, Г.Л. Игнатова, О.В. Прибыткова [и др.] // Терапевтический архив. - 2020. - Т. 92. - № 12. - С. 148–154.
3. Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции./ Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2021. - Т. 26.- № 4. - С. 4470.
4. Сравнительная эффективность олокизумаба и тоцилизумаба в лечении COVID-19 у госпитализированных больных. / М.Ю. Бровко, П.И. Новиков, Е.А. Набатчикова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия.- 2022.- Т. 31. - № 3. - С. 9–15.
5. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями./Н.М. Буланов, П.И.Новиков, М.Ю. Бровко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2021. Т. 31. - № 4. - С. 23–28.
6. Когнитивные нарушения у больных COVID-19, получавших терапию респираторной поддержки (обзор литературы)./А.В. Волков, М.А. Кинкулькина, М.Ю. Бровко [и др.] // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. - 2021.- № 4. - С. 138–142.
7. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке./ П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, М.Ю. Бровко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2020. Т. 29- № 2.- С. 21–29.

8. Факторы риска раннего развития септического шока у больных с тяжелым COVID-19. / Глыбочко П.В., В.В. Фомин, М.Ю. Бровко [и др.] // Терапевтический архив. - 2020. - Т. 92.- № 11. - С. 17–23.
9. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии./ П.В. Глыбочко, В.В. Фомин [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2020. - Т.29.- № 3.- С. 25–36.
10. COVID-19 и региональная смертность в Российской Федерации./О.М. Драпкина, И.В. Самородская, Е.П., Какорина, В.Ю. Семенов [и др.]// Профилактическая медицина.- 2021. - Т. 24. - № 7.- С. 14–21.
11. Оценка влияния сердечно-сосудистых заболеваний и их медикаментозной терапии на летальность пациентов с COVID-19, получавших лечение в отделении реанимации./ Л.В. Ермохина, Л.Б. Берикашвили, М.Я. Ядгаров [и др.]// Анестезиология и реаниматология. - 2022. - № 1. - С. 36–43.
12. Конради, А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий. /А.О. Конради, А.О. Недошивин. // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т.25. - № 4. - С. 3861.
13. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии./ А.Н. Кузовлев, Л.В. Ермохина, Н.С. Мельникова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2022. - Т. 19. - № 1.- С. 6–17.
14. Респираторная поддержка у пациентов с COVID-19. Опыт инфекционного госпиталя в Коммунарке: одноцентровое ретроспективное исследование./ Н.С. Матюшков, И.Н. Тюрин, С.Н. Авдейкин [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. - 2021. - № 3. - С. 47–60.
15. Министерство Здравоохранения Российской Федерации Приказ № 171 О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // - 2020. - С. 32.
16. Министерство Здравоохранения Российской Федерации Временные



методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). // 2021.- С. 261.

17. Министерство Здравоохранения Российской Федерации Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 2022. (15). - С. 2–244.

18. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование./ С.В. Моисеев, С.Н. Авдеев, М.Ю. Бровко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2020. - Т.29. - № 4.- С.11–25.

19. Эффективность и безопасность тофацитиниба у пациентов с COVID-19: многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование. / С.В. Моисеев, Н.М. Буланов, М.Ю. Бровко [и др.]// Клиническая фармакология и терапия. - 2021. - Т.30. - № 2.- С. 22–30.

20. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг . Результаты исследования ЭССЕ-РФ./ Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов [и др.]// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. Т. 13 - № 6. - С. 4–11.

21. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов./ В.Б. Надточеева, Н.М. Буланов, М.Ю. Бровко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2022. -Т. 33 - № 2.- С. 20–26.

22. Насонов, Е.Л. / Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 / Научно-практическая ревматология. - 2020. - Т.58.-№ 3.- С. 245–261.

23. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». / Е.Л. Насонов, А.М. Лиля, В.И. Мазуров [и др.] // Научно-Практическая Ревматология. - 2021.- Т.59.- № 3.- С. 239–254.

24. Насонов, Е.Л. Ингибция Интерлейкина 6 При Иммуновоспалительных

Ревматических Заболеваниях: Достижения, Перспективы И Надежды./ Е.Л. Насонов, А.М. Лиля. // Научно-Практическая Ревматология. - 2017. - Т.55.- № 6.- С. 590–599.

25. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность./ П.И. Новиков, М.Ю. Бровко, Л.А. Акулкина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2021. - Т.30. - № 1.- С. 51–60.

26. Левелимаб в лечении COVID-19./ П.И. Новиков, М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2021. - Т.30. - № 3. - С. 67–75.

27. Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов./ П.И. Новиков, М.Ю. Бровко, Л.А. Акулкина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2022. - Т.31. - № 2.- С. 51–56.

28. Правительство Российской Федерации Постановление правительства РФ от 31 января 2020 г. N 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих» // 2020.

29. Правительство Российской Федерации Постановление Правительства РФ от 31 марта 2020 г. № 373 “Об утверждении Временных правил учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” // 2020.

30. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения./ Т.А., П.В. Чухляев, Д.А. Хавкина [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2020. - Т.9. - № 4.- С. 26–38.

31. Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19./ М.И. Секачева, А.С. Фатьянова, А.С. Русанов [и др.] // Сеченовский вестник. - 2020. - Т.11.- № 2.- С. 62–73.

32. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека О подтвержденном случае новой коронавирусной

- инфекции COVID-2019 в России. – URL: [https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=13870](https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=13870) (дата обращения: 31.03.2021).
33. Частота, факторы риска и прогностическое значение острого повреждения почек у госпитализированных больных с COVID-19: ретроспективное когортное исследование./ Н.В. Чеботарева, А.С. Бернс, М.Ю. Бровко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия.- 2021. - Т.30. - № 1.- С. 30–35.
34. Чикина, С.Ю. Нетипичное течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поздним повышением уровня С-реактивного белка (клинические наблюдения)/ С.Ю. Чикина, М.Ю. Бровко, В.В. Роюк, С.Н. Авдеев. // Пульмонология.- 2020. - Т.30. - № 5.- С. 709–714.
35. Шилов, Е.М. Нефрология. Клинические рекомендации / Е.М. Шилов, А.В. Смирнов, Н.Л. Козловская. - М.-2016. -С.1-808 .
36. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Г.П. Арутюнов Е.В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т.35. - № 3.- С. 3801.
37. Факторы риска повреждения почек у пациентов с острой коронавирусной инфекцией COVID-19. / А.А. Щепалина, Н.В. Чеботарева, М.Ю. Бровко [и др.] // Терапевтический архив. - 2022. - Т.94.- № 6.- С. 743–747.
38. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial./O. Abani, A. Abbas, F. Abass [et al.] // The Lancet. - 2021. -V.397. - № 10285.- P. 1637–1645.
39. Accelerating Covid-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV)-6 Study Group, Naggie S. Inhaled Fluticasone for Outpatient Treatment of Covid-19: A Decentralized, Placebo-controlled, Randomized, Platform Clinical Trial. // medRxiv : the preprint server for health sciences. - 2022.
40. Association between type of antihyperglycemic therapy and COVID-19 outcomes in patients with type 2 DM. / L. Akulkina, A. Schepalina, M. Brovko [et al.]. European Respiratory Journal. - V. 65 - №58 - PA3653
41. Tofacitinib versus standard of care treatment in patients with COVID-19 pneumonia

- and respiratory failure: a multicenter cohort study./ L. Akulkina, M. Brovko, N. Bulanov [et al.]// *European Respiratory Journal*. - V. 65 - №58 - OA3970.
42. Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19)/ R. Al-Lami, R. Urban, E. Volpi [et al.]// *Mayo Clinic Proceedings*. - 2020. - V. 95.- № 8. - P. 1710–1714.
43. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in Dromedary Camels in Saudi Arabia./ A.N. Alagaili, T. Briese, N. Mishra [et al.]// *mBio*. - 2014. - V.5.- № 2. - P. 143–146.
44. Sex Differences in Case Fatality Rate of COVID-19: Insights From a Multinational Registry/ M. Alkhouli, F. Annie, M.C. Bates [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. - 2020. - V.95. - № 8. - P.1613–1620.
45. Angus Reid Institute Half of Canadians taking extra precautions as coronavirus continues to spread around the globe. – URL: [http://angusreid.org/wp-content/uploads/2020/02/2020.02.04\\_Coronavirus.pdf](http://angusreid.org/wp-content/uploads/2020/02/2020.02.04_Coronavirus.pdf) (дата обращения: 14.04.2021).
46. Eculizumab as an emergency treatment for adult patients with severe COVID-19 in the intensive care unit: A proof-of-concept study./ D. Annane, N. Heming, L. Grimaldi-Bensouda [et al.] // *EClinicalMedicine*. - 2020. - №28. - P.100590.
47. Asmundson, G.J.G. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak. // G.J.G. Asmundson, S. Taylor./ *Journal of Anxiety Disorders*. - 2020. V.70. - №1 -P.1.
48. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. /S.Avdeev, S. Moiseev, M. Brovko [et al.]// *Allergy*. - 2020.- V.75.- № 10.- P. 2703–2704.
49. Aziz, M. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis./M. Aziz, R. Fatima, R.Assaly. // *Journal of Medical Virology*. - 2020. - V.92. - № 11. - P. 2283–2285.
50. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine./ L.R. Baden, H.L. El Sahli, B. Essink [et al.] // *New England Journal of Medicine*. - 2021. - V. 384. - № 5.- P.403–416.
51. Systemic rheumatic disease flares after SARS-CoV-2 vaccination among rheumatology outpatients in New York City./ M. Barbhuiya, J.M. Levine, V.P. Bykerk

[et al.]// *Annals of the rheumatic diseases*. - 2021.- V.80.- № 10.- P.1352–1354.

52. Use of inhibitors of the renin-angiotensin system in hypertensive patients and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis./ J. Barochiner, R. Martínez. // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. - 2020. - V.45. - № 6. - P. 1244–1252.

53. Risk factors for COVID-19 diagnosis, hospitalization, and subsequent all-cause mortality in Sweden: a nationwide study./J. Bergman, M. Ballin, A.Nordström, P. Nordström. [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. - 2021. - V. 36. - № 3.- P.287–298.

54. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. / S. Bialek, E. Boundy, V S. Bowen [et al.] // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. - 2020. - V. 69.- № 12- P. 343–346.

55. Bijlsma, J.W.J. EULAR December 2020 viewpoints on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs. / *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2021. - V.80.- № 4. - P. 411–412.

56. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. / N. Biran, A. Ip, J. Ahn [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. - 2020. - V. 2. - № 10. - P. 603–612.

57. Telemedicine solutions for patients in intensive care unit with Covid-19 in Russia./ M., S. Moiseev, S. Avdeev [et al.]// *European Respiratory Journal*. - V. 65 - №58 -P. PA3811

58. Studies and research design in medicine. / N.M. Bulanov, O.B. Blyuss, D. Munblit [et al.] // *Sechenov Medical Journal Sechenovskiy vestnik*. - 2021.- V.12. - № 1. - P. 5–18.

59. Outcomes for patients with COVID-19 admitted to Australian intensive care units during the first four months of the pandemic./ A.J.C. Burrell, B.Pellegrini, F. Salimi [et al.]// *Medical Journal of Australia*. - 2021. - V. 214. - № 1. - P. 23–30.

60. Capuano, A. Covid-19 Kills More Men Than Women: An Overview of Possible Reasons./A. Capuano,F. Rossi,G. Paolisso. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. -

2020. - V.7. - № 7.- P. 1–7.

61. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm./ R. Caricchio, Gallucci M., Dass C. [et al.]// *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2021. - V. 80.-№ 1. - P. 88–95.

62. Repurposing of Biologic and Targeted Synthetic Anti-Rheumatic Drugs in COVID-19 and Hyper-Inflammation: A Comprehensive Review of Available and Emerging Evidence at the Peak of the Pandemic./ G. Cavalli, N. Farina N, C. Campochiaro C. [et al.]// *Frontiers in Pharmacology*. - 2020.- V.11.- № 12.-P.1-10

63. Long-term analysis of antibodies elicited by SPUTNIK V: A prospective cohort study in Tucumán, Argentina./ R.E. Chahla, R.H. Tomas-Grau, S.I. Cazorla [et al.]// *The Lancet Regional Health - Americas*. - 2022. - V.6. - № 1.- P. 100123.

64. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster./ J.F.W. Chan, S.Yuan, K.H. Kok [et al.] // *The Lancet*. - 2020. - V. 395. - № 10223. - P. 514–523.

65. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study./ N. Chen, M.Zhou, X.Dong [et al.]// *The Lancet*. - 2020. - V.395. - № 10223.- P. 507–513.

66. Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China./ R. Chen, W. Liang, M.Jiang [et al.]// *Chest*. - 2020. - V.158. - № 1.- P. 97–105.

67. Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vaccines in 724 patients with rheumatic diseases: a post-vaccination cross-sectional survey./ S. Cherian, A. Paul, S. Ahmed [et al.] // *Rheumatology International*. - 2021. - V.41. - № 8.- P. 1.

68. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020./ N. Chow, K. Fleming-Dutra, R.Gierke [et al.]// *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. - 2020. - V.69.- № 13. - P. 382–386.

69. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation./ A. Chuchalin, N.Khaltayev, N.Antonov [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. - 2014. - №9. - P. 963.

70. Coomes, E.A. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. /Coomes E.A., Haghbayan H. // *Reviews in Medical Virology*. - 2020. - V.30.-№ 6. -P. 1–9.
71. Telemedicine Consultations and Follow-up of Patients With COVID-19. / S.J.Crane, R.Ganesh, J.A.Post, N.A.Jacobson.// *Mayo Clin. Proc.* - 2020. - V.9. - № 95.-P.33–34.
72. Cron, R.Q. Cytokine Storm Syndrome. / R.Q. Cron, E.M. Behrens.// *Springer International Publishing*. - 2019. -P. 607.
73. Cui, J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses./ J.Cui, F.Li, Z.L.Shi [et al.]// *Nature Reviews Microbiology*. - 2019. - V.17. - № 3. - P. 181–192.
74. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. / M.J. Cummings, M.R. Baldwin, D. Abrams [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – V.395 – № 10239. – P.1763–1770.
75. Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. / M. Davidson, S. Menon, A. Chaimani [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2022. – V.2022 – № 1.
76. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. / G. Deng, M. Yin, X. Chen, F. Zeng // *Critical Care*. – 2020. – V.24 – № 1. – P.1–3.
77. Dhillon, S.Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. / S. Dhillon // *Drugs*. – 2017. – V.77 – № 18. – P.1987–2001.
78. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. / A.B. Docherty, E.M. Harrison, C.A. Green [et al.] // *The BMJ*. – 2020. – V/369 – № March. – P.1–12.
79. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. / C. Drosten, S. Günther, W. Preiser [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – V.348 – № 20. – P.1967–1976.
80. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. / K.A. Earle, D.M. Ambrosino, A. Fiore-Gartland [et al.] // *Vaccine*. – 2021. – V.39 – № 32. – P.4423–4428.
81. Fajgenbaum, D.C. Cytokine Storm. / D.C. Fajgenbaum, C.H. June // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – V.383 – № 23. – P.2255–2273.

82. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study [In Spanish]. / C. Ferrando, R. Mellado-Artigas, A. Gea [et al.] // *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. – 2020. – V.67 – № 8. – P.425–437.
83. Letter to the Editor: Virtual Care for Critically Ill Patients with COVID-19. / V. Fomin, S. Moiseev, M. Brovko [et al.] // *Telemedicine and e-Health*. – 2020. – V.26 – № 11. – P.1326–1327.
84. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. / Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – V.8 – № 7. – P.681–686.
85. Organizing pneumonia following Covid19 pneumonia. / G.-C. Funk, C. Nell, W. Pokieser [et al.] // *Wiener klinische Wochenschrift*. – 2021. – V.133. – № 17–18. – P.979–982.
86. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: A multicentre study. / V. Furer, T. Eviatar, D. Zisman [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2021. – V.80 – № 10. – P.1330–1338.
87. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments [In Spanish]./ A. Gil-Rodrigo, Ò. Miró, P. Piñera [et al.] // *Emergencias*. – 2020. – V.32. – P.233–241.
88. Adoption of digital technologies in health care during the COVID-19 pandemic: Systematic review of early scientific literature. / D. Golinelli, E. Boetto, G. Carullo [et al.] // *Journal of Medical Internet Research*. – 2020. – V.22 – № 11.
89. Internet Hospitals Help Prevent and Control the Epidemic of COVID-19 in China: Multicenter User Profiling Study. / Gong K., Xu Z., Cai Z. [et al.] // *Journal of Medical Internet Research*. – 2020. – V.22 – № 4.
90. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. / S. González, S. Olszewicki, M.



Salazar [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2021. – V.40. – P.101126.

91. COVID-19 in people with rheumatic diseases: risks, outcomes, treatment considerations. / R. Grainger, A.H.J. Kim, R. Conway [et al.] // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2022. – V. 18 – № 4. – P.191–204.

92. Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. / G. Grasselli, M. Greco, A. Zanella [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2020. – V. 180 – № 10. – P.1345–1355.

93. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. / G. Grasselli, A. Zangrillo, A. Zanella [et al.] // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. – 2020. – V.323 – № 16. – P.1574–1581.

94. Grasselli, G. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy. / G. Grasselli, A. Pesenti, M. Cecconi // *JAMA*. – 2020. – V.323 – № 16. – P.1545.

95. Video consultations for covid-19. / T. Greenhalgh, J. Wherton, S. Shaw, C. Morrison // *The BMJ*. – 2020. – V.368 – № March. – P.1–2.

96. Greenhalgh, T. Covid-19: A remote assessment in primary care. / T. Greenhalgh, G.C.H. Koh, J. Car // *The BMJ*. – 2020. – V.368. – P.1–5.

97. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. / J. Gu, E. Gong, B. Zhang [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2005. – V.202 – № 3. – P.415–424.

98. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. / W. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – V.382 – № 18. – P.1708–1720.

99. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. / Y. Guan, B.J. Zheng, Y.Q. He [et al.] // *Science*. – 2003. – V.302 – № 5643. – P.276–278.

100. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. / P.O. Guimarães, D. Quirk, R.H. Furtado [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – V.385 – № 5. – P.406–415.

101. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2

infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. / E.J. Haas, F.J. Angulo, J.M. McLaughlin [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – V. 397 – №10287. – P.1819–1829.

102. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? / D.M.G. Halpin, R. Faner, O.Sibila [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – V. 8 – №5. – P.436–438.

103. Early experience of COVID-19 vaccine-related adverse events among adolescents and young adults with rheumatic diseases: A single-center study. / F. Haslak, A. Gunalp, M.N. Cebi [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. – 2022. – V.25 – №3. – P.353–363.

104. COVID-19 in China: the role and activities of Internet-based healthcare platforms. / D. He, Y. Gu, Y. Shi [et al.] // *Global Health & Medicine*. – 2020. – V.2 – №2. – P.89–95.

105. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. / L.A. Henderson, S.W. Canna, G.S. Schulert [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 2020. – V.72 – №7. – P.1059–1063.

106. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. / O. Hermine, X. Mariette, P.L. Tharaux [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2021. – V.181 – №1. – P.32–40.

107. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. / T. Herold, V. Jurinovic, C. Arnreich [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – V.146 – №1. – P.128–136.e4.

108. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: Cohort study including 8.3 million people. / J. Hippisley-Cox, D. Young, C. Coupland [et al.] // *Heart*. – 2020. – V.106 – №19. – P.1503–1511.

109. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. – 2020. – V.181 – №2. – P.271–280.e8.

110. Population-level interest and telehealth capacity of US hospitals in response to COVID-19: Cross-sectional analysis of Google search and national hospital survey data. / Y.R. Hong, J. Lawrence, D. Williams, A. Mainous [et al.] // *JMIR Public Health and Surveillance*. – 2020. – V.6 – №2. – P.1–8.
111. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. / P. Horby, W. Lim, J. Emberson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – V.384 – №8. –P.693–704.
112. Hsu, C.-K. Inhaled ciclesonide for outpatients with COVID-19: A meta-analysis. / Hsu, C.-K., C.-M. Chao, C.-C. Lai // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2022. – V.55 – №6. – P.1129-1130
113. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – V.395 – №10223. – P.497–506.
114. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. / D.M. Hwang, D.W. Chamberlain, S.M. Poutanen [et al.] // *Modern Pathology*. – 2005. – V.18 – №1. – P.1–10.
115. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. / Y. Imai, K. Kuba, S. Rao [et al.] // *Nature*. – 2005. – V.436 – №7047. – P.112–116.
116. Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death among 10131 US Veterans with SARS-CoV-2 Infection. / G.N. Ioannou, E. Locke, P. Green [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2020. – V.3 – №9. – P.1–18.
117. Close Relative of Human Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Bat, South Africa. / N.L. Ithete, S. Stoffberg, V.M. Corman [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2013. –V.19 – №10. – P.1697–1699.
118. Efficacy of a Probiotic Consisting of *Lactobacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. / V. Ivashkin, V. Fomin, M. Brovko [et al.] // *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. – 2021. – Oct.13 – P.1-9.

119. Availability of Telemedicine Services Across Hospitals in the United States in 2018: A Cross-sectional Study. / S. Jain, R. Khera, Z. Lin [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – V.173 – №6. – P.503–505.
120. Suitability of video consultations during the COVID-19 pandemic lockdown: Cross-sectional survey among Norwegian general practitioners. / T.M. Johnsen, B. Lønnebakke Norberg, E. Kristiansen [et al.] // *Journal of Medical Internet Research*. – 2021. – V.23 – №2. – P.1–16.
121. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. / A.C. Kalil, T.F. Patterson, A.K. Mehta [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – V.384 – №9. – P.795–807.
122. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. / C. Karagiannidis, C. Mostert, C. Hentschker [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – V.8 – №9. – P.853–862.
123. Keesara, S. Covid-19 and Health Care’s Digital Revolution. / S. Keesara, A. Jonas, K. Schulman // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – V.382 – №23. – P.e82.
124. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. / D.S. Khoury, D. Cromer, A. Reynaldi [et al.] // *Nature Medicine*. – 2021. – V.27 – №7. – P. 1205–1211.
125. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Work Group Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International Supplements*. – 2012. – V.3 – №1. – P.1–150.
126. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. / J.S. Kim, J.Y. Lee, J.W. Yang [et al.] // *Theranostics*. – 2020. □ V.11 □ №1. – P.316–329.
127. Association between creatine kinase level and mortality in high-risk patients with COVID-19. / A. Kitbalian, M. Brovko, L. Akulkina [et al.] // *European Respiratory Society*. – 2021. – V.supl65 – №58. – P.PA650.
128. Systematic review with meta-analysis: COVID-19 outcomes in patients receiving anti-TNF treatments. / G. Kokkotis, K. Kitsou, I. Xynogalas [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – V.55 – №2. – P.154–167.

129. Janus kinase inhibitors for the treatment of COVID-19. / A. Kramer, C. Prinz, F. Fichtner [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2022. – V.2022 – №6.
130. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. / K. Kuba, Y. Imai, S. Rao [et al.] // *Nature Medicine*. – 2005. – V.11 – №8. – P.875–879.
131. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. / S.K.P. Lau, P.C.Y. Woo, K.S.M. Li [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2005. – V.102 – №39. – P.14040–14045.
132. SARS-CoV-2 vaccine safety in adolescents with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases and adults with juvenile idiopathic arthritis: data from the EULAR COVAX physician-reported registry. / S. Lawson-Tovey, K.L. Hyrich, L. Gossec [et al.] // *RMD Open*. – 2022. – V.8 – №2. – P.e002322.
133. SARS-CoV-2 infection after vaccination in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. / S. Lawson-Tovey, P.M. Machado, A. Strangfeld [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2022. – V.81 – №1. – P.145–150.
134. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months / E.G. Levin, Y. Lustig, C. Cohen [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – V.385 – №24. – P.e84.
135. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. / H. Li, L. Liu, D. Zhang [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – V.395 – №10235. – P.1517–1520.
136. Medication-related calls received by a national telenursing triage and advice service in Australia: A retrospective cohort study. / L. Li, R. Lake, M.Z. Raban [et al.] // *BMC Health Services Research*. – 2017. – V.17 – №1. – P.1–11.
137. Effects of internet hospital consultations on psychological burdens and disease knowledge during the early outbreak of COVID-19 in China: Cross-sectional survey study. / L. Li, G. Liu, W. Xu [et al.] // *Journal of Medical Internet Research*. – 2020. – V.22 – №8.
138. How telemedicine integrated into China's anti-COVID-19 strategies: case from a National Referral Center. / P. Li, X. Liu, E. Mason [et al.] // *BMJ health & care*

informatics. – 2020. – V.27 – №3. – P.1–4.

139. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. / W. Li, M.J. Moore, N. Vasilieva [et al.] // *Nature*. – 2003. – V.426 – №6965 – P.450–454.

140. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan / X. Li, S. Xu, M. Yu [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – V.146 – №1. – P.110–118.

141. Li, Y. Provision of paid web-based medical consultation in China: Cross-sectional analysis of data from a medical consultation website. / Li, Y., Yan X., Song X. // *Journal of Medical Internet Research*. – 2019. – V.21 – №6. – P.1–14.

142. The association of hypertension with the severity and mortality of COVID-19 patients: Evidence based on adjusted effect estimates. / X. Liang, L. Shi, Y. Wang [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – V.81 – №3. – P.e44–e47.

143. Policy Decisions and Use of Information Technology to Fight COVID-19, Taiwan / C. Lin, W.E. Braund, J. Auerbach [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2020. – V.26 – №7. – P.1506–1512.

144. SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals: measurement, causes and impact./ M. Lipsitch, F. Krammer, G. Regev-Yochay [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2022. – V.22 – №1. – P.57–65.

145. Primary care randomised controlled trial of a tailored interactive website for the self-management of respiratory infections (Internet Doctor). / P. Little, B. Stuart, P. Andreou [et al.] // *BMJ Open*. – 2016. – V.6 – №4. – P.1–11.

146. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. / D.Y. Logunov, I. V. Dolzhikova, D.V. Shcheblyakov [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – V.397 – №10275. – P.671–681.

147. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. / N. V. Lomakin, B.A. Bakirov, D.N. Protsenko [et al.] // *Inflammation Research*. – 2021. – V.70 – №10–12. – P.1233–

1246.

148. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. / J. Lopez Bernal, N. Andrews, C. Gower [et al.] // *BMJ*. – 2021. – V.373 – P.n1088.

149. Lu, C. Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with COVID-19. / C. Lu, S. Li, Y. Liu // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – V.79 – №6. – P.737–739.

150. Lu, H. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. / H. Lu, C.W. Stratton, Y.W. Tang // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – V.92 – №4. – P.401–402.

151. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – V.395 – №10224. – P.565–574.

152. Malgie, J. Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated With Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. / Malgie J., Schoones J.W., Pijls B.G. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – V.72– №11 – P.e742–e749.

153. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. / J.C. Marshall, S. Murthy, J. Diaz [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – V.20 – №8). – P.e192–e197.

154. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. / R. Maslennikov, V.Ivashkin, E. Vasilieva [et al.] // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – V.69 – P.102039.

155. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. / D. McGonagle, K. Sharif, A. O'Regan, C. Bridgewood // *Autoimmunity Reviews*. – 2020. – V.19 – №6. – P.102537.

156. Clinical characteristics and outcomes for 7,995 patients with SARS-CoV-2 infection. / J. McPadden, F. Warner, H. Patrick Young [et al.] // *PLoS ONE*. – 2021. – V16 – №3.

157. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – V.395 – №10229. – P.1033–1034.
158. The Natural History of Influenza Infection in the Severely Immunocompromised vs Nonimmunocompromised Hosts. / M.J. Memoli, R. Athota, S. Reed [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2014. – V.58 – №2. – P.214–224.
159. Cancer in intensive care unit patients with COVID-19. / S.Moiseev, S. Avdeev, M. Brovko [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – V.81 – №2. – P.e124–e125.
160. Neither earlier nor late tocilizumab improved outcomes in the intensive care unit patients with COVID-19 in a retrospective cohort study. / S.Moiseev, S. Avdeev, M. Brovko [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2020. – V.0 – №0. – P.annrheumdis-2020-219265.
161. Rheumatic diseases in intensive care unit patients with COVID-19. / S.Moiseev, S. Avdeev, M. Brovko [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2021. – V.80 – №2.
162. Sex differences in mortality in the intensive care unit patients with severe COVID-19. / S.Moiseev, M. Brovko, E.Tao [et al.] // *Journal of Infection*. – 2021. – V.82 – №2. – P.282–327.
163. Is there a future for hydroxychloroquine/chloroquine in prevention of SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? / S.Moiseev, S. Avdeev, M. Brovko [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2021. – V. 80 – №2 – P.e19–e19.
164. Outcomes of intensive care unit patients with COVID-19: a nationwide analysis in Russia. / S.Moiseev, S. Avdeev, M. Brovko [et al.] // *Anaesthesia*. – 2021. – V.76 – №S3. – P.11–12.
165. In hospital risk factors for acute kidney injury and its burden in patients with Sars-Cov-2 infection: a longitudinal multinational study. / M.L. Morieri, C. Ronco, A. Avogaro [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – V.12 – № 1. – P. 3474.
166. StopCOVID cohort: An observational study of 3,480 patients admitted to the Sechenov University hospital network in Moscow city for suspected COVID-19 infection. / D. Munblit, N.A. Nekliudov, P. Bugaeva [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – V.73 – №1. – P.1-11.



167. An Evaluation of Efficacy and Safety of Tofacitinib, A JAK Inhibitor in the Management of Hospitalized Patients with Mild to Moderate COVID-19 - An Open-Label Randomized Controlled Study. / H. Murugesan, G. Cs, H.S. Nasreen [et al.] // The Journal of the Association of Physicians of India. – 2022. – V.69 – № 12. – P.11–12.
168. Adults hospitalized with breakthrough COVID-19 have lower mortality than matched unvaccinated adults. / L.C. Myers, P. Kipnis, J. Greene [et al.] // Journal of Internal Medicine. – 2022. – V.292 – № 2. – P.377–384.
169. Clinical course and factors associated with outcomes among 1904 patients hospitalized with COVID-19 in Germany: an observational study. / I. Nachtigall, P. Lenga, K. Józwiak [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2020. – V.26 – № 12. – P.1663–1669.
170. National Health Service in England NHS 111 online. – URL: <https://111.nhs.uk/covid-19> (дата обращения: 21.04.2021).
171. National Health Service in England Using phone consultations. – URL: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/03/releas-capcty-case-study-2-183.pdf> (дата обращения: 21.04.2021).
172. National Public Radio Poll: Most Americans say U.S. “doing enough” to prevent coronavirus spread. – URL: <https://www.npr.org/sections/health-shots/2020/02/04/802387025/poll-most-americans-say-u-s-doing-enough-to-prevent-coronavirus-spread> (дата обращения: 14.04.2021).
173. Outcomes of COVID-19 With the Mayo Clinic Model of Care and Research. / J.C. O’Horo, J.R. Cerhan, E.J. Cahn [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2021. – V.96 – № 3. – P.601–618.
174. Ohannessian, R. Global telemedicine implementation and integration within health systems to fight the COVID-19 pandemic: A call to action. / R. Ohannessian, T.A. Duong, A. Odone // JMIR Public Health and Surveillance. – 2020. – V.6 – № 2.
175. Onder, G. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. / G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro // JAMA - Journal of the American Medical Association. – 2020. – V.323 – № 18. – P.1775–1776.

176. Clinical outcomes of initially asymptomatic patients with COVID-19: a Korean nationwide cohort study. / H.C. Park, D.H. Kim, A. Cho [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2021. – V.53 – № 1. P.357–364.
177. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma: Relationship to demographic features and corticosteroids. / M.C. Peters, S. Sajuthi, P. Deford [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – V.202 – № 1. – P.83–90.
178. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. / C.M. Petrilli, S.A. Jones, J. Yang [et al.] // *The BMJ*. – 2020. – V.369.
179. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. / L.T. Phan, T. V. Nguyen, Q.C. Luong [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – V.382 – № 9. – P.872–874.
180. Phelan, A.L. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China. / A.L. Phelan, R. Katz, L.O. Gostin // *JAMA*. – 2020. – V.323 – № 8. – P.709.
181. Pillay, T.S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. / T.S. Pillay // *Journal of Clinical Pathology*. – 2020. – V.73 – № 7. – P.366–369.
182. Covid-19 vaccine does not increase the risk of disease flare-ups among patients with autoimmune and immune-mediated diseases. / L. Pinte, F. Negoii, G.D. Ionescu [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – V.11 – № 12. – P.1–10.
183. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. / F.P. Polack, S.J. Thomas, N. Kitchin [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – V.383 – № 27. – P.2603–2615.
184. COVID-19 anosmia and gustatory symptoms as a prognosis factor: a subanalysis of the HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry. / J. Porta-Etessam, I.J. Núñez-Gil, N. González García [et al.] // *Infection*. – 2021. – V.19 – № 123456789 .
185. Psychiatric complications of COVID-19 pneumonia: preliminary results of a single-centre prospective study. / P. Potapov, A. Yakovleva, M. Brovko [et al.] // *Respiratory Infections and bronchiectasis. European Respiratory Society*. – 2021. –

V.supl65 – № 58. – P.PA3482.

186. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. / M. Prokop, W. Van Everdingen, T. Van Rees Vellinga [et al.] // *Radiology*. – 2020. – V.296 – № 2. – P.E97–E104.

187. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. / Z. Qian, E.A. Travanty, L. Oko [et al.] // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2013. – V.48. – № 6. – P.742–748.

188. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors / U. Radzikowska, M. Ding, G. Tan [et al.] – 2020. – P.2829-2845.

189. Centralized monitoring and virtual consultant models of tele-ICU care: A systematic review. / V.R. Ramnath, L. Hill, J. Schultz [et al.] // *Telemedicine and e-Health*. – 2014. – V.20 – № 10. – P.936–961.

190. An in-person and telemedicine “hybrid” system to improve cross-border critical care in covid-19. / V.R. Ramnath, L. Ho, L.A. Maggio, N. Khazeni // *Annals of Global Health*. – 2021. – V.87 – № 1. – P.1–12.

191. Ramsetty, A. Impact of the digital divide in the age of COVID-19. / A. Ramsetty, C. Adams // *Journal of the American Medical Informatics Association*. – 2020. – V.27 – № 7. – P.1147–1148.

192. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 9,519 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: A nationwide cohort. / M. Reilev, K.B. Kristensen, A. Pottegård [et al.] // *medRxiv*. – 2020. – P.1–24.

193. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. / P. Richardson, I. Griffin, C. Tucker [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – V.395 – № 10223. – P.e30–e31.

194. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. – 2020.

– V.323 – № 20. – P.2052–2059.

195. Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. / J.G. Rizk, K. Kalantar-Zadeh, M.R. Mehra [et al.] // *Drugs*. – 2020. – V.80 – № 13. P.1267–1292.

196. Risk Factors Associated with In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients with COVID-19. / N. Rosenthal, Z. Cao, J. Gundrum [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2020. – V.3 – № 12. – P.1–14.

197. Antibody durability at 1 year after Sputnik V vaccination. / L. Sanchez, S. Oviedo Rouco, M. Pifano [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2022. – V.22 – № 5. P.589–590.

198. Scott, A. Association between telehealth use and general practitioner characteristics during COVID-19: Findings from a nationally representative survey of Australian doctors. / A. Scott, T. Bai, Y. Zhang // *BMJ Open*. – 2021. – V.11 – № 3. – P.1–10.

199. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. / E.P. Scully, J. Haverfield, R.L. Ursin [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – V.20 – № 7. – P.442–447.

200. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour [et al.] // *JAMA*. – 2016. – V.315. – № 8. – P.801.

201. Telehealth for global emergencies: Implications for coronavirus disease 2019 (COVID-19). / A.C. Smith, E. Thomas, C.L. Snoswell [et al.] // *Journal of Telemedicine and Telecare*. – 2020. – V.26 – № 5. – P.309–313.

202. COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy in low- and middle-income countries. / J.S. Solís Arce, S.S. Warren, N.F. Meriggi [et al.] // *Nature Medicine*. – 2021. – V.27 – № 8. – P.1385–1394.

203. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. / J.A. Sparks, Z.S. Wallace, A.M. Seet [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2021. – V.80 – № 9. – P.1137–1146.

204. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. / J.H. Stone, M.J.

Frigault, N.J. Serling-Boyd [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – V.383 – № 24. – P.2333–2344.

205. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. / A. Strangfeld, M. Schäfer, M.A. Gianfrancesco [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2021. – V.80 – № 7. – P.930–942.

206. The Impact of SARS-CoV-2 Primary Vaccination in a Cohort of Patients Hospitalized for Acute COVID-19 during Delta Variant Predominance. / D. Stupica, S. Collinet-Adler, N. Kejžar [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – V.11 – № 5.

207. Tele-critical care: An update from the society of critical care medicine tele-ICU committee. / S. Subramanian, J.C. Pamplin, M. Hravnak [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2020. – P.553–561.

208. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. / M.Z. Tay, C.M. Poh, L. Rénia [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – V.20 – № 6. – P.363–374.

209. Association between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. / M.W. Tenforde, W.H. Self, K. Adams [et al.] // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. – 2021. – V.326 – № 20. – P.2043–2054.

210. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. / J.Y. Tong, A. Wong, D. Zhu [et al.] // *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. – 2020. – V.163 – № 1. – P.3–11.

211. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine “Sputnik Light” for prevention of coronavirus infection in healthy adults. / A.I. Tukhvatulin, I. V. Dolzhikova, D. V. Shcheblyakov [et al.] // *The Lancet Regional Health - Europe*. – 2021. – V.11 – P.100241.

212. U.S. Congress Public Law № 116-123. Coronavirus Preparedness and Response Supplemental Appropriations Act. – 2020.

213. U.S. Department of Health & Human Services. Notification of Enforcement Discretion for Telehealth Remote Communications During the COVID-19 Nationwide

Public Health Emergency. – URL: <https://www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/special-topics/emergency-preparedness/notification-enforcement-discretion-telehealth/index.html> (дата обращения: 17.04.2021).

214. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. / M. Vaduganathan, O. Vardeny, T. Michel [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – V.382 – № 17. – P.1653–1659.

215. Wang, C.J. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. / C.J. Wang, C.Y. Ng, R.H. Brook // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – V.17 – № 5. – P.1729.

216. Response to COVID-19 in Taiwan: Big Data Analytics, New Technology, and Proactive Testing. / C. Wang, R. Pan, X. Wan [et al.] // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. – 2020. – V.323 – № 14. – P.1341–1342.

217. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. – 2020. – V.323 – № 11. – P.1061–1069.

218. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. / K. Wang, W. Chen, Z. Zhang [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2020. – V.5 – № 1. – P.1–10.

219. Clinical symptoms, comorbidities and complications in severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis without cases duplication. / Z. Wang, H. Deng, C. Ou [et al.] // *Medicine*. – 2020. – V.99 – № 48. – P.e23327.

220. Webster, P. Virtual health care in the era of COVID-19. / P. Webster // *Lancet (London, England)*. – 2020. – V.395 – № 10231. – P.1180–1181.

221. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. / P.D. Wendel Garcia, T. Fumeaux, P. Guerci [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – V.25 – P.1–11.

222. Tele-ICUs for COVID-19: A Look at National Prevalence and Characteristics of

- Hospitals Providing Teleintensive Care. / D. Williams, J. Lawrence, Y.R. Hong, A. Winn // *Journal of Rural Health*. – 2021. – V.37 – № 1. – P.133–141.
223. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. / E.J. Williamson, A.J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // *Nature*. – 2020. – V.584 – № 7821. – P.430–436.
224. Mariette, X. To immunosuppress: Whom, when and how? That is the question with COVID-19. / K.L. Winthrop, X. Mariette // *Annals of the Rheumatic Diseases*. –2020. – V.79. – № 9. – P.1129–1131.
225. World Health Organization (WHO). Who Sage Roadmap for Prioritizing Uses of Covid-19 Vaccines in the 2022. – 2022. – № January. – P.2–24.
226. World Health Organization (WHO). Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ. – URL: <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d> (дата обращения: 17.04.2021).
227. World Health Organization (WHO). Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003> (дата обращения: 11.04.2021).
228. World Health Organization (WHO). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – The Kingdom of Saudi Arabia. Disease Outbreak News, 18 December 2019. – URL: <https://www.who.int/csr/don/18-december-2019-mers-saudi-arabia/en/> (дата обращения: 11.04.2021).
229. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV), reported by 21 January 2020. // *WHO Bulletin*. – URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4) (дата обращения: 04.04.2021).
230. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-332299> (дата обращения: 11.04.2021).

231. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV), reported by 31 January 2020 // WHO Bulletin. – URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4) (дата обращения: 04.04.2021).
232. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV), reported by 11 March 2020 // WHO Bulletin. – URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10) (дата обращения: 04.04.2021).
233. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV), reported by 4 May 2020. // WHO Bulletin. – URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200504-covid-19-sitrep-105.pdf?sfvrsn=4cdda8af\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200504-covid-19-sitrep-105.pdf?sfvrsn=4cdda8af_2) (дата обращения: 04.04.2021).
234. World Health Organization (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. – 6 October 2021.
235. Telehealth transformation: COVID-19 and the rise of virtual care. / J. Wosik, M. Fudim, B. Cameron [et al.] // Journal of the American Medical Informatics Association. – 2020. – V.27 – № 6. – P.957–962.
236. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. / D. Wrapp, N. Wang, K.S. Corbett [et al.] // bioRxiv. – 2020. – V.1263 – № March. – P.1260–1263.
237. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2020. – V.180 – № 7. – P.934–943.
238. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA - Journal of the American Medical Association. – 2020. – V.323 – № 13. – P.1239–1242.
239. Xie, Y. The Flare of Rheumatic Disease After SARS-CoV-2 Vaccination: A Review. / Y. Xie, Y. Liu, Y. Liu // Frontiers in Immunology. – 2022. – V.13 – № July. –



P.1–9.

240. Hypertension is a risk factor for adverse outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a cohort study. / T.Y. Xiong, F.Y. Huang, Q. Liu [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2020. – V.52 – № 7. – P.361–366.

241. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. / Xu Z., Shi L., Wang Y. // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – V.8 – № 4. – P.420–422.

242. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – V.8 – № 5. – P.475–481.

243. Findings on cryptogenic organizing pneumonia: a case report and literature review. / H.-M. Yao, W. Zuo, X.-L. Wang, W. Zhang // *Journal of International Medical Research*. – 2020. – V.48 – № 3. – P.300060520920068.

244. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. / A.M. Zaki, S. van Boheemen, T.M. Bestebroer [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – V.367. – № 19. – P.1814–1820.

245. Side effects and flares risk after SARS-CoV-2 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. / E. Zavala-Flores, J. Salcedo-Matienzo, A. Quiroz-Alva, A. Berrocal-Kasay // *Clinical Rheumatology*. – 2022. – V.41. – № 5. – P.1349–1357.

246. From Isolation to Coordination: How Can Telemedicine Help Combat the COVID-19 Outbreak? / Y. Zhai, Y. Wang, M. Zhang [et al.] // *medRxiv*. – 2020. – P.18–21.

247. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. / Z. Zheng, F. Peng, B. Xu [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – V.81 – № 2. – P.e16–e25.

248. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. / N. Zhong, B. Zheng, Y. Li [et al.] // *The Lancet*. – 2003. – V.362 – № 9393. – P.1353–1358.

249. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *The*

Lancet. – 2020. – V.395 – № 10229 – P.1054–1062.

250. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. / Zhu N., Zhang D., Wang W. [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – V.382 – № 8 – P.727–733.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А.

### Типовой протокол консультации с применением телемедицинских технологий для специалистов ФДРКЦ

Таблица А.1 – Типовой протокол консультации

1	Номер запроса о проведении телемедицинской консультации	<i>*Порядковый номер запроса из Вашего регионального центра ИЛИ номер запроса, присвоенный оператором ВЦМК «Защита»</i>
2	Цель телемедицинской консультации	
3	Наименование регионального центра	
4	Ф.И.О., должность врача-специалиста регионального центра, направившего запрос на телемедицинскую консультацию в ФДКЦ	<i>*Рекомендуем оставить контактные данные (телефон и электронную почту), которые позволят максимально быстро установить обратную связь при необходимости уточнения деталей заявки</i>
5	Ф.И.О. пациента	
6	Дата рождения пациента	
7	Пол пациента	
8	СНИЛС пациента	
9	№полиса ОМС/ЕНП пациента	
10	Анамнез жизни	
11	Анамнез заболевания пациента	
12	Эпидемиологический анамнез	
13	Перенесенные и хронические заболевания	

## Продолжение Таблицы А.1

14	Объективные данные о состоянии пациента	<i>*Дополнительно обращаем внимание, что Центр занимается рассмотрением случаев пациентов с доказанной коронавирусной инфекцией или подозрительных на ее наличие, осложненной пневмонией тяжелого течения и дыхательной недостаточностью, находящимися в отделениях реанимации</i>
15	Диагноз основной	
16	Диагноз сопутствующий, осложнения	
17	Результаты лабораторных исследований пациента с указанием даты проведения исследований	<i>*Оптимальным является указание <u>полных результатов лабораторных обследований в динамике</u>, при отсутствии данных в большинстве ситуаций критически важны данные уровня лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ, креатинина, трансаминаз, маркеров холестаза, ЛДГ, ферритина, общего белка, С-реактивного белка, ИЛ-6 (при возможности определения), коагулограммы с определением Д-димера, прокальцитонина, КЩС, сведения о подтверждении COVID-19</i>
18	Результаты инструментальных исследований пациента с указанием даты проведения исследований	<i>*Оптимальным является указание <u>полных результатов инструментальных исследований в динамике</u>, при их отсутствии критически важными являются данные КТ ОГК/Rg ОГК в динамике</i>
19	Результаты с приборов слежения (мониторов), в том числе данных пульсоксиметрии, аппаратов искусственной вентиляции легких с указанием даты проведения обследований	<i>*Необходимо указание результатов термометрии, даты начала и типы проводимой респираторной поддержки</i>

## Продолжение Таблицы А.1

20	Данные консультаций пациента врачами-специалистами медицинской организации субъекта Российской Федерации	
21	Проводимое лечение, его эффективность	<i>*Указание всех препаратов, получаемых пациентом, с указанием длительности и эффективности проводимой противовирусной и антибактериальной терапии</i>
22	Заключение по результатам телемедицинской консультации	<i>*Заполняется экспертами ФДРКЦ</i>
23	Рекомендации по лекарственной терапии	<i>*Заполняется экспертами ФДРКЦ</i>
24	Рекомендации по респираторной поддержке	<i>*Заполняется экспертами ФДРКЦ</i>
25	Другие рекомендации	<i>*Заполняется экспертами ФДРКЦ</i>
26	Результаты динамического наблюдения за пациентом	<i>*Заполняется при повторной ТМК</i>
27	Информация о выполнении в регионе рекомендаций ФДКЦ (при повторной ТМК)	<i>*Заполняется при повторной ТМК</i>